COLLABORATORI EFFETTIVI

DELLA

SEZIONE MEDICA

Volume XXXIII (1926)

Ajazzi-Mancini dott. Mario, libero docente, aiuto nell'Istituto di Farmacologia e Servizio Clinico-Tossicologico della R. Università degli Studi di Firenze. Pag. 614.

Albertoni sen. Pietro, professore emerito della R. Università di Bologna. Pag. 325.

Antonelli dott. Giovanni, libero docente, medico primario nell'Ospedale di S. Spirito in Roma. Pag. 202.

Arezzi dott. Michele, assistente volontario nell'Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Pavia. Pag. 362.

Avezzù dott. Guido, assistente nella Clinica medica della R. Università di Padova. Pag. 647.

Bignami dott. Francesco, assistente nell'Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Roma. Pag. 502.

Cipriani dott. Carlo, Istituto di Clinica medica generale della R. Università di Torino. Pag. 592.

Condorelli dott. Luigi, libero docente, aiuto nell'Istituto di Clinica e Semeiotica della R. Università di Napoli. Pag. 230.

Costantini dott. Fausto, libero docente, Manicomio Provinciale di Roma. Pag. 298.

Dalla Volta dott. Alessandro, assistente nella Clinica medica generale della R. Università di Bologna. Pag. 50.

D'Antona prof. Serafino, aiuto e direttore incaricato della Clinica per le malattie nervose e mentali della R. Università di Siena. Pag. 389.

Dazzi dott. Angelo, libero docente, aiuto nell'Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Parma. Pag. 65.

Ferrari dott. A. Cristoforo, assistente interno nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 665.

Forti dott.ssa Clara, Clinica neuropsichiatrica della R. Università di Roma. Pag. 35.

Franchini prof. Giuseppe, direttore della Scuola di Patologia coloniale annessa alla Clinica medica della R. Università di Bologna. Pag. 27.

Galatà dott. Guglielmo, aiuto volontario nell'Istituto di Fisiologia umana della R. Università di Roma. Pag. 621.

Gamna dott. Carlo, libero docente, aiuto nella Clinica medica generale della R. Università di Torino. Pag. 517.

Ghiron dott. Mario, aiuto nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 1.

Giannuli dott. Francesco, libero docente, Clinica neuro-psichiatrica della R. Università di Roma. Pag. 281.

Giglioli dott. Giorgio, ufficiale sanitario capo nella Demerara Bauxite Company della Guiana Britannica. Pag. 263.

Gortan dott. Massimiliano, radiologo e primario negli ospedali di Trieste. Pag. 312.

Guccione dott. Filippo, aiuto nell'Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Roma. Pag. 129.

Luridiana dott. Pietro, libero docente, direttore dell'Ospedale Provinciale Antitubercolare di Cagliari. Pag. 255.

Lucherini dott. Tommaso, aiuto medico nell'Ospedale Policlinico Umberto I in Roma. Pag. 555.

Majeron dott. Ferdinando, assistente nell'Ospedale civile di Udine. Pag. 333.

Marchesini dott. Rinaldo, libero docente, Roma. Pag. 120.

Marin dott. Pietro, assistente nell'Istituto di Patologia speciale medica dimostrativa e di Clinica medica propedeutica della R. Università di Torino. Pag. 453.

Marino dott. Salvatore, libero docente, assistente nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 158.

Maselli dott. Domenico, assistente nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 565.

Meldolesi dott. Gino, assistente nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 422.

Menasci dott. Raffaello, assistente nella Clinica medica generale della R. Università di Pisa. Pag. 347.

Milani dott. Guido, aiuto negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 547.

Musante dott. Ettore, vice primario negli Ospedali Civili S. Martino di Genova. Pag. 414.

Ottonello dott. Pietro, assistente nella Clinica medica della R. Università di Sassari. Pag. 511.

Pontano dott. Tommaso, libero docente, medico primario negli Ospedali riuniti di Roma. Pag. 177.

Rapinesi dott. B., assistente nell'Istituto di clinica medica generale e semeiotica (2ª) della R. Università di Napoli. Pag. 354.

Rocchi dott. Filippo, assistente nell'Arcispedale di S. Spirito di Roma. Pag. 541.

Ronchese dott. Francesco, aiuto nell'Ospedale Civile di Venezia. Pag. 110.

Saiz dott. Giovanni, neurologo primario negli Ospedali di Trieste. Pag. 312.

Verdozzi dott. Carlo, libero docente, medico primario nell'Ospedale di S. Giovanni in Roma, Istituto di Patologia generale della R. Università di Roma. Pag. 633.

Verga dott. Pietro, aiuto nell'Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Parma. Pag. 65.

Indice alfabetico delle memorie originali pubblicate nell'anno 1926 sulla

Sezione Medica del « POLICLINICO »

Volume XXXIII (1926)

LAVORI ORIGINALI.

RIVISTE SINTETICHE.

Anno XXXIII Roma, 1° Gennaio 1926 Vol. XXXIII M (fasc. 1)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme, Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

R. ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DI ROMA
diretto dal prof. VITTORIO ASCOLI

Sulla emoglobinuria nei malarici.

Dott. MARIO GHIRON

CENNI STORICI E RICERCHE PERSONALI.

Nello studio della emoglobinuria malarica debbono essere presi in considerazione vari momenti di maggiore o minore importanza ed essere considerati da soli e fra loro variamente combinati. L'elenco di questi fattori è abbastanza lungo. Essi sono:

1° Le proprietà del siero dell'infermo rispetto ad un'eventuale e temporanea comparsa di proprietà autoemolitiche.

2° Le proprietà dei globuli rossi di lasciarsi emolizzare e le eventuali modificazioni della struttura e delle proprietà di essi e degli organi emopoietici.

3° In quanto, in determinate condizioni, i sali di chinino possono modificare le proprietà sia del siero che dei corpuscoli rossi.

4° Quale importanza hanno i vari parassiti malarici e se la febbre emoglobinurica sia legata piuttosto all'una che all'altra specie di parassiti.

5° Quale importanza abbiano le sostanze lipoidi in cooperazione col chinino.

6° Sede del processo emolitico.

7° Quale importanza può avere la cooperazione di questi vari fattori, variamente associati, e che causalmente vengono ad incontrarsi ed a sommare le loro specifiche proprietà.

*
* *

1° Gli studi più numerosi e le ricerche sono state rivolte a scoprire se il siero dell'emoglobinurico contenesse una autoemolisina capace di sciogliere contemporaneamente una grande massa di globuli rossi. Questi studi si può dire abbiano il loro punto di partenza dalle osservazioni di Donath e Landsteiner, i quali hanno dimostrato che una autoemolisina esistente nel siero di alcuni individui sifilitici da inattiva diventa attiva per una causa sopraveniente quale il freddo.

Tale proprietà del siero permane anche tra gli attacchi, come si dimostra negli esperimenti in vitro. E poichè il fenomeno emolitico in vitro avveniva anche se si adoperavano globuli rossi lavati di un individuo sano, purchè questi fossero posti a contatto del siero di emoglobinurico in ambiente sufficientemente freddo, gli autori ne conclusero che l'autoemolisina era legata al siero e non ai globuli rossi, i quali, in questo caso speciale, costituivano un fattore generico. Gli stessi autori osservano un altro fenomeno importantissimo; che in taluni essi fra attacco ed attacco di emoglobinuria parossistica il siero perde la sua facoltà autoemolitica.

Gli autori pensarono alla formazione di sostanze antiemolitiche, e d'altra parte osservarono come altre cause indebolenti, come stanchezza, inanizione, favorissero la ricomparsa.

Nello studio di questa autoemolisina posero pure in evidenza che in alcuni casi, cui manca la proprietà autoemolitica del siero, questa ricompare se vi si aggiunge del siero fresco qualunque (complemento). È certo che in quei casi la emoglobinuria non compare anche se interviene l'azione del freddo; mentre in vitro si ottiene se si aggiunge del siero fresco qualunque. Queste osservazioni formano ancora oggi dopo più di vent'anni la base per gli studi sulle emolisine. Si è pensato da molti che esistessero nel siero proprietà emolitiche ed antiemolitiche in equilibrio e che la comparsa di una emoglobinuria potesse essere legata alla mancanza di questo equilibrio. Così per esempio il prof. De Blasi pensa che quando la formazione di antiemolisine viene arrestata e quando avviene un disturbo dell'equilibrio fra emolisine ed antiemolisine possa scoppiare l'accesso emoglobinurico.

Il De Blasi stesso cercò di isolare le emolisine dei malarici dalle emolisine comuni poichè quelle pote estrarre con alcool e si dimostrarono termostabili. Si deve però convenire che egli non potè individualizzare la emolisina specifica della emoglobinuria. Il siero di sangue degli emoglobinurici non ha di-

mostrato a questi autori nessuna azione sui globuli rossi nè degli ammalati nè dei sani. (Nocht e Christophers).

Perciò fu pensato che le emolisine come vengono prodotte, siano fissate alle cellule dell'organismo al momento della formazione e perciò non compaiono neppure. Il De Blasi ritiene che se nei sieri ve ne rimangono, esse vengono rese inattive dalla presenza di antiemolisine. Se i fattori secondari e concomitanti (esaurimento, chinino, malaria, ecc.) impediscono la formazione di antiemolisine con più facilità si ha lo scoppio emoglobinurico.

De Raadt avrebbe trovato che il siero fresco di malarici cronici avrebbe potere emolitico su corpuscoli di sangue di montone e che tale proprietà emolitica sarebbe direttamente e fortemente aumentata dopo la somministrazione di chinino. Se ciò fosse l'osservazione sarebbe molto importante, ma Nocht, che ha ripetuto l'esperienza non ha ottenuto questo risultato. Così non sono stati confermati i reperti di Casagrandi, che avrebbe trovato emolisine nel siero di vitelli ammalati di piroplasmosi in istato di emoglobinuria.

De Raadt pensa che la potenza emolitica del siero dopo il chinino in certe persone venga aumentata. Come il chinino anche altre cause occasionali come fatica, raffreddamento, ecc. potrebbero produrre una iperproduzione di emolisina.

Però fino ad oggi, conclude lo Ziemann, il problema sull'azione di una emolisina specifica nella febbre da emoglobinuria malarica è ancora aperta.

Per un ulteriore esame di questi fenomeni emolitici sarebbe utile prendere in considerazione ciò che riguarda il veleno del cobra. Il prof. Alessandrini ha dimostrato che questo veleno è capace di sciogliere i globuli rossi del cavallo nella diluizione all'1 per 2.000 ed all'1 per 4.000. Diluendolo all'1 per 10.000 si ottiene l'emolisi purchè si aggiunga della lecitina.

Quindi in date condizioni la collaborazione di vari fattori può influenzare un processo emolitico; ma di questa azione favorente l'emolisi parleremo in seguito.

***

2° Quale importanza hanno le proprietà dei globuli rossi del sistema ematopoietico nel determinare l'accesso emoglobinurico?

Anzitutto fu tentato con estratti acquosi di estrarre autoemolisine dai corpuscoli rossi del sangue periferico di ammalati di febbre emoglobinurica. Tali ricerche hanno dato risultati negativi.

A. Plehn pensava ad un possibile esaurimento funzionale degli organi ematopoietici per le continue e gravi distruzioni di globuli rossi dovute all'infezione malarica (cronica o latente). Egli ha osservato che spesso prima dell'attacco emoglobinurico comparivano nel sangue periferico globuli con punteggiatura basofila (cellule giovani o meno resistenti). Egli aveva osservato ancora, in qualche caso una diminuzione della resistenza globulare in soluzioni ipotoniche di cloruro di sodio. (Tale fenomeno però è stato dai vari autori riscontrato assai raramente).

Avrebbe prima osservato una diminuzione, talora assai marcata, della facoltà di coagulazione del sangue.

Altri autori hanno trovato un brusco abbassamento della resistenza globulare (0,7 NA CL) nelle prime ore dell'attacco, resistenza che rapidamente ritorna normale.

Riguardo alla forma, alla grandezza, al peso specifico dei globuli rossi, gli autori non hanno trovato alcuna deviazione dalla norma.

Muratoffa (1923) ha creduto di dare importanza al deposito di sostanze lipcidi nei globuli rossi nella malaria, e questo fatto potrebbe avere un notevole valore, se si ricordano gli esperimenti condotti da vari autori sull'emoglobinuria parossistica da freddo.

Bochhold e Kraus, nei loro studi ultramicroscopici sulla morfologia dell'emolisi, hanno osservato che i fenomeni riguardanti i globuli rossi erano analoghi in vari tipi di emolisi. Essi hanno osservato che la resistenza dei singoli globuli rossi verso un fattore emolitico, è diversa; in modo che anche nelle emolisi parziali si ha una emolisi completa di una parte di globuli rossi e l'integrità dei rimanenti.

Quindi si deve ammettere che le singole cellule rosse di un dato sangue presentano tra loro differenze che risaltano nel processo dell'emolisi. Sarebbe importante di sapere quali fattori siano responsabili per queste differenze, e in quale misura agiscano.

Un'importanza notevole spetta alla costituzione degli stromi dei globuli rossi e alla differenza di età delle singole cellule. Gli autori (Sachs) vogliono dare una notevole importanza al contenuto di lecitina degli stromi.

Handowsky cercò di mettere in evidenza le differenze biologiche fra le singole cellule rosse rispetto alla diversa sensibilità verso fattori emolitici. Egli trovò che dopo l'anemizzazione, la resistenza diminuisce e che dopo un fattore stimolante, come la moltiplicazione midollare delle cellule rosse, la resistenza aumenta.

Un'aumentata resistenza è data da un maggior numero di cellule giovani prodotte dall'aumentata rigenerazione. Handowsky ha tentato di determinare una divisione delle cellule rosse con la centrifugazione frazionata, osservando per esempio che quelle che rimanevano negli strati superiori erano più resistenti di quelle che andavano in fondo, rispetto a soluzioni saline.

Non ha ricercato però se vi fossero differenze dei vari individui cellulari rispetto ad ambocettori emolitici.

Sachs insiste sull'importanza delle differenze fra i singoli corpuscoli del sangue in un gran numero di fenomeni sierologici. Nei fenomeni autolitici dell'emoglobinuria a freddo, è stato osservato che della massa totale di globuli rossi, messa a contatto con siero autolitico e isolitico, il numero di globuli rossi sciolti era proporzionale alla temperatura a cui il miscuglio era sottoposto, per cui si aveva una gradazione di emolisi in rapporto al grado di raffreddamento, analoga a quella che si ha per gradazione di soluzioni di Na Cl;

e così con un debole raffreddamento, il siero emoglobinurico può sensibilizzare solo certe qualità di cellule. Da questi esperimenti su vario grado di sensibilizzazione per le varie temperature, e da altri sul rapporto della sospensione dei globuli rossi, ne risulta la ipotesi che la massa degli eritrociti del sangue consiste di una serie di categorie di cellule che si distinguono una dall'altra per determinate proprietà, tra cui la reazione verso sostanze sensibilizzanti od emolitiche. E così un sangue ricco di elementi cellulari vecchi, o comunque avariati, presenterà un numero proporzionale di elementi sensibili di fronte all'eventuale comparsa di una sostanza emolitica.

Fu inoltre osservato che i globuli rossi visti con l'ultramicroscopio si dispongono taluni a pila di monete, altri sono isolati o irregolarmente raggruppati. Ora, negli esperimenti p. es. dell'emoglobinuria a freddo, il Salèn avrebbe osservato, raffreddando la goccia contenente siero di emoglobinurico e globuli rossi, precipitano delle particelle sui globuli rossi non disposti a pila di monete; e che poi, riscaldando il preparato, si osserva che vengono risparmiati dall'emolisi quelli disposti a pila di monete, mentre quelli sparsi o irregolarmente raggruppati, perdono totalmente l'emoglobina e si riducono a stromi.

***

3° L'importanza dei sali di chinino nell'attacco emoglobinurico è assai male conosciuta e soprattutto è ignoto il meccanismo di azione.

Tutti sanno l'azione emolitica dei sali di chinino e Gilchrist classificò l'azione emolitica in vitro dei sali di chinino nel modo seguente:

a) Bicloridrato di chinino e chinino bisolforico, fortemente emolitici;

b) Idroclorato, idrobromato, e valerianato di chinino, moderatamente emolitici;

c) Carbonato e acetato di chinino, debolmente emolitici;

d) Fosfato di chinino, non emolitico;

e) Tannato di chinino e chinino base, ostacolanti l'emolisi.

Non risulta dalla letteratura se vi sia un rapporto fra la febbre emoglobinurica e i vari sali di chinino usati. È assai vario che il tempo in cui si manifesta la febbre emoglobinurica dopo l'ultima dose di chinino. Talora compare anche dopo vari giorni dopo l'ultima dose. È bene però ricordare in questo caso che il chinino può rimanere immagazzinato negli organi interni anche se l'eliminazione attraverso i reni è terminata. La dose del chinino ha importanza relativa nel determinare l'attacco.

Riguardo al meccanismo d'azione Kulz pensa che il chinino accumulato negli organi interni (fegato, rene, capsule surrenali) possa agire da *catalizzatore*, quando, per le alterate condizioni del sangue, le antiemolisine vengono a mancare e il sangue porta, agli organi che hanno immagazzinato chinino, globuli rossi e emolisine, le quali, in presenza del chinino, entrerebbero in azione.

L'esperienza ha dimostrato che in vitro il bicloridrato di chinino dà emolisi alla temperatura di 37° solamente quando raggiunge la concentrazione di 5:1000. E, se fosse lecito, come alcuni fanno, paragonare la provetta all'organismo umano, essi pensano che ci vorrebbero gr. 25 di chinino nel sangue perchè il chinino per sè avesse azione emolitica.

Bijon, studiando la resistenza globulare nei malarici, vide che la somministrazione di chinino la aumentava.

De Blasi e Verdozzi osservarono che l'azione di isolisine, che ebbero occasione di trovare nel siero di individui malarici, veniva arrestata dall'aggiunta di chinino.

Sperimentalmente Nocht osservò che il chinino era in grado di produrre nel cane una emoglobinuria se contemporaneamente si iniettava il succo di organi di cane (milza, fegato, polmoni, ecc.) Il chinino da solo non ha mai tale azione e questi estratti di organo hano un'azione emolitica assai debole o nulla.

Anche Nocht ritiene che la cooperazione di chinino + succhi di organo possa avere importanza nel determinare l'emoglobinuria.

Nel 1921 Schuabel studiò l'azione emolitica e antiemolitica che potevano avere in vitro i sali di chinino.

Egli pose a contatto di un sistema emolitico comune (globuli rossi di montone, siero emolitico, complemento) dei sali di chinino o optochina in varie concentrazioni, e vide che il chinino o l'optochina, come molte altre sostanze ben note nella letteratura, possedevano un'azione inibente o favorente il processo stesso e talora, come nel caso del chinino, una doppia azione, dapprima inibente, dappoi favorente, a seconda della concentrazione a cui il sale era introdotto nel sistema emolitico.

Nolf e Martel posero in rapporto quest'azione con l'influenza esercitata sugli eritrociti, pensando che i sali determinassero una alterazione dei rapporti osmotici della membrana cellulare. Anche Noguchi pensa che l'azione di presenza emolitica od antiemolitica si esplichi direttamente sui globuli rossi, mentre in passato la maggior parte degli autori riteneva che l'azione di queste sostanze si manifestasse sull'ambocettore o sul complemento del sistema emolitico. Questi autori, nei loro esperimenti, hanno osservato che piccole quantità di alcaloide, messe a contatto coi globuli rossi, li rende più resistenti all'emolisi. Pure avendo, come è noto, il chinino, per sè, un'azione emolitica.

Fu inoltre dimostrato che l'alcaloide viene assorbito dagli eritrociti, ma che dopo un certo tempo viene eliminato nel liquido ambiente. E fu pure osservato che la maggior resistenza dei corpuscoli coincideva col tempo di assorbimento.

Mentre, avvenuta l'eliminazione dell'alcaloide, la resistenza globulare era diminuita, dei controlli microscopici, eseguiti in vari momenti, non misero in rilievo alcuna alterazione apprezzabile nei globuli rossi.

4° — *Importanza dei parassiti malarici.* — Deekes e James, su 89 casi di febbre emoglobinurica, osservarono il 76 % nella terzana maligna e il 23 % nella terzana benigna: altri autori trovarono una piccola percentuale anche nella quartana. Non è però da escludersi l'associazione dei parassiti.

La febbre emoglobinurica può insorgere anche nella malaria latente; in ogni modo non ha alcun rapporto col numero dei parassiti.

Brehm e Zeiler cercarono di preparare una emolisina dagli estratti di parassiti di febbre malarica con decorso pernicioso, e con questa poterono sciogliere una parte di sospensione di globuli rossi al 5 % in 20 minuti, e poterono arrestare l'azione emolitica dell'estratto dei parassiti per mezzo di un miscuglio di siero di uomo sano, di siero di malarico a decorso pernicioso o di siero di emoglobinurico.

A parte l'artificiosità di questi preparati, non bisogna dimenticare che all'inizio della febbre emoglobinurica non si trovano più parassiti malarici, e che si possono avere, dopo il primo, vari altri attacchi di emoglobinuria, rimanendo sempre il sangue sterile di parassiti.

A parte queste considerazioni di laboratorio che non portano ad alcuna conclusione, l'emoglobinuria si trova senza dubbio più frequente e più grave nelle regioni di malaria maligna, e, in prima linea, nei paesi tropicali; il clima sembra che non abbia influenza.

Le osservazioni cliniche concordano nel non ammettere nessun rapporto fra la qualità e il numero dei parassiti malarici e l'intensità dell'emolisi. Lo stesso fenomeno è stato osservato nella piroplasmosi dei vitelli.

5° *Importanza dei lipoidi nei processi emolitici.* — Kritschewsky e B. Muratoffa, in seguito al lavoro « Patogenesi dell'emoglobinuria malarica », giunsero alle seguenti conclusioni:

L'emoglobinuria, nella malaria, è prodotta dall'azione contemporanea del chinino e delle sostanze lipoidi dell'organismo. Il chinino agisce emoliticamente sugli eritrociti umani se viene mescolato in vitro con siero umano. Come il veleno dei serpenti, il chinino viene attivato dal siero per il suo contenuto in lipoidi. Le sostanze che attivano il chinino non si possono distruggere nè a 56°, nè a 62°. Il siero umano contiene sostanze che favoriscono l'emolisi, e sostanze che la arrestano. A queste sostanze attivanti appartiene la lecitina, la quale produce in vitro l'emolisi se vi si aggiunge chinino anche in dosi minime. Negli esperimenti in vitro risaltano le differenze individuali degli eritrociti, che sono suscettibili di emolisi in vario grado.

La comparsa dell'emolisi nella malaria dipende, secondo quegli AA., sia dalle proprietà individuali degli eritrociti, sia dalle proprietà del siero del sangue, cioè del diverso contenuto in lipoidi del siero. In alcuni individui si riscontra un aumentato contenuto di lipoidi, sia nella malaria, sia in altre malattie infettive, questo può essere causa di emolisi se si somministra chinino.

L'azione tossica del chinino è di per sè minima, appare soltanto quando è aumentato il contenuto di sostanze lipoidi che attivano il chinino.

Il signor Kessler, nell'aprile 1925, pubblicò un lavoro di controllo sull'importanza della leticina nel favorire l'emolisi dei globuli rossi + chinino. Ma se al posto della lecitina egli adoperava sieri umani ricchi di lipoidi, come sieri di diabetici, di donne incinte, di luetici, di tifosi, non osservava che questi sieri, ricchi di lipoidi, avessero alcuna azione favorevole sull'emolisi. Quindi egli conclude che la lecitina (anche fortemente diluita a 1:150.000) ha una influenza favorevole sull'emolisi da chinino, ma che il siero, anche se ricco di lipoidi, non favorisce, come la lecitina pura, l'emolisi.

Viceversa egli ha osservato che un siero, sia fresco che riscaldato a 56° è capace di arrestare tanto un'emolisi da lecitina, quanto un'emolisi da chinino.

6° *Sede dell'emolisi.* — Non solo nell'emoglobinuria, ma anche in altri processi emolitici gli autori avevano osservato l'emoglobinuria senza emoglobinemia, o almeno questa come fenomeno transitorio.

Anche le ombre dei globuli rossi si vedono, e scarsamente, solo all'inizio del processo emolitico.

Baratt e Yorke avevano notato che si può trovare emoglobina nel siero prima dell'emoglobinuria.

Bignami non la osservò mai durante l'attacco.

Determinando con un buon spettroscopio la quantità di emoglobina nel siero, Baratt e Yorke trovarono che nella febbre emoglobinurica la quantità di emoglobina sale da 0.1 % a 0.9 %.

Da vari autori si ritenne che nel rene avvenissero processi emolitici, ed è interessante il fatto, messo in luce da De Blasi, che l'estratto di rene di un emoglobinurico aveva spiccate proprietà emolitiche, mentre non le aveva l'estratto di rene di individuo normale. Plehn (1920), in base a ricerche istologiche, venne alla conclusione che nel rene di emoglobinurico avvenivano processi emolitici.

Salvioli, in base a 13 casi di sua osservazione, venne alle stesse conclusioni.

E ancora oscura l'importanza dell'apparato reticolo-endoteliale, nonostante che per l'importanza che esso ha assunto nel ricambio emoglobinico, secondo le vedute odierne, si attribuisca ad esso una notevole importanza.

7° Allo stato attuale delle nostre osservazioni, noi possiamo riassumere con lo Ziemann in questi termini il concetto sul meccanismo di produzione dell'emoglobinuria: probabilmente, una sostanza con azione emolitica, (fermenti o catalizzatori), in combinazione col chinino o con un altro fattore biologico, produce acutamente la distruzione di un gran numero di globuli rossi.

Forse ulteriori osservazioni, chiarendo l'azione dei lipoidi e delle lecitine, potranno dimostrare la cooperazione degli organi interni, i quali presentando maggiore concentrazione di sostanze lipoidi, conferirebbero al chinino o ad un fattore biologicamente equivalente, azione emolitica.

Le sostanze ad azione anafilattica (autolitiche) renderebbero ragione del ripetersi automatico degli attacchi emoglobinurici. Come si vede, gli autori

cercano di spiegare i fenomeni con la cooperazione di vari fattori i quali, secondo essi, possono variare nei diversi casi. Poichè l'esperienza clinica ci dimostra che nei malarici può insorgere emoglobinuria:

a) se la malaria è allo stato acuto o di febbre perniciosa;

b) se la malaria è allo stato cronico;

c) se il chinino viene somministrato o se anche non viene somministrato;

d) se vi sono parassiti presenti nel sangue come nel primo attacco emoglobinurico, o se i parassiti mancano come nel recidivo.

Tutti gli autori sono concordi nel ritenere che il meccanismo di azione e i fattori cooperanti possono essere multipli, o, fra di loro, variamente combinati.

Baratt e Yorke ottennero emoglobinuria con l'iniezione di emoglobina e ottennero crampi e talora morte dei conigli dopo l'iniezione di stromi di globuli rossi. Con queste iniezioni in quantità sufficiente hanno potuto ottenere l'anuria e la diminuzione della facoltà di coagulazione del sangue.

Osservarono inoltre che il siero di malati di febbre emoglobinurica ha un potere agglutinante sui globuli rossi di un malarico, e, se vi si aggiunge una quantità notevole di complemento, si ottiene l'emolisi dei globuli rossi malarici.

Tutti gli autori sono concordi nel ritenere che alterazioni epatiche, quali per esempio si osservano negli individui che per lungo tempo hanno soggiornato in zone malariche, possono favorire l'insorgere dell'emoglobinuria, per la incapacità del fegato a trasformare l'emoglobina disciolta.

È certo che l'emoglobina disciolta viene, con grande rapidità, eliminata per i reni.

ESPERIENZE PERSONALI.

Dal riassunto precedente risulta che gli autori hanno cercato in varia guisa di facilitare l'azione in vitro dell'X sconosciuto, producente l'emolisi, aggiungendo al siero sali di chinino, lecitina, lipoidi, ecc., senza ottenere praticamente l'effetto voluto.

Diversamente invece procedono le cose se si prende come punto di partenza l'azione che i sali di chinino esercitano sui globuli rossi.

Come risulta da esperienze che io stavo eseguendo secondo i concetti di Schnabel, se si pongono in 10 provette soluzioni di idroclorato di chinino in Na Cl, scalari dall'1 % al 0.1 %, e in queste provette si introducono due gocce di una sospensione di globuli rossi al 5 % e si pongono in termostato a 37° e si osservano le provette ogni 10 minuti, come si vede dalle tabelle esposte dall'1 al 5, l'emolisi inizia nelle soluzioni dall'1 % a 0.9 % nei primi 10 minuti, per raggiungere le soluzioni 0.8 % dopo 30 minuti e 0.7 % dopo 40 minuti. Anche dopo un'ora il processo emolitico rimane appena evidente alla provetta con diluizione 0.7 %. Le altre provette non presentano emolisi.

Se si esamina la soluzione fisiologica contenente il chinino ed i globuli

rossi dopo centrifugazione, si osserva che la quantità di chinino in soluzione comincia a diminuire dopo 10 minuti, raggiunge il massimo di diminuzione dopo 30 minuti, e dopo un'ora la quantità di chinino contenuta nella soluzione aumenta di nuovo.

L'interpretazione porta a pensare che i globuli rossi hanno assorbito una parte del chinino contenuto nella soluzione e poi lo hanno ceduto nuovamente. Come risulta dal lavoro di Schnabel che ho riassunto, la resistenza globulare varia in rapporto col tempo di assorbimento del chinino. Essendo le prove a questo punto, io aggiunsi siero fresco di un emoglobinurico, che 5 giorni prima aveva avuto un grave attacco di emoglobinuria, nella proporzione di due goccie a ciascuna delle 10 provette, le quali erano state tenute in termostato per 20 minuti, ed erano state preparate, come è detto sopra, con sospensioni di globuli rossi lavati e soluzioni scalari di idroclorato di chinino.

Ho notato il fatto seguente: Protocollo N. 2: se i globuli rossi lavati provenivano da soggetti malarici, si otteneva un'emolisi bene evidente nel primo minuto di introduzione dei globuli nelle provette da 1 a 0.6 di diluizione di chinino; dopo 10 e 20 minuti l'emolisi aveva raggiunto le provette con diluizioni 0.5 e 0.4 e dopo 30 minuti in tutte le provette da 0.4 a 1 la emolisi era bene manifesta.

Dunque a questo sistema a cui era stato aggiunto siero fresco di emoglobinurico, si era ottenuta una curva emolitica ben diversa da quella che fornisce il chinino alle stesse concentrazioni.

Era necessario procedere subito ad alcuni controlli, ed avendo sempre pronta una serie di 10 provette contenenti le soluzioni scalari di chinino + globuli rossi lavati di malarico, altre serie di provette venivano apprestate, nelle quali, dopo 20 minuti di termostato, venivano in ciascuna introdotte 2 goccie di siero il quale era successivamente siero di individui normali, siero di malarici, (malaria benigna, malaria maligna, malaria a decorso pernicioso). Fu osservato che, a differenza del siero di emoglobinurico, questi sieri modificavano poco o punto la curva emolitica, come appare dai protocolli (N. 1-3), da quella che si ottiene coi globuli rossi lavati + chinino in soluzione fisiologica senza siero (N. 1-5). Tali controlli con vari tipi di malarici, chininizzati o non chininizzati furono abbondantemente ripetuti, ottenendosi sempre lo stesso risultato negativo.

In seguito, oltre al siero di individui normali e di individui malarici, furono usati sieri di ammalati di anemia perniciosa, di ittero grave a tipo infettivo, di ittero da occlusione, e, come dimostrano i protocolli, la loro azione coadiuvante l'emolisi è pressochè nulla e rimane sempre bene differenziata l'emolisi nelle provette nelle quali venivano aggiunte due goccie di siero di emoglobinurico (pur essendo passato da vari giorni l'attacco emoglobinurico).

Dopo aver così variato la qualità del siero, feci una seconda serie di esperienze in cui, rimanendo lo stesso siero di emoglobinurico, si variavano i glo-

buli rossi adoperati (i globuli rossi venivano sempre introdotti cōl chinino in termostato per 20 minuti, dopo veniva aggiunto il siero fresco).

Avendo dunque in esame il siero fresco dell'emoglobinurico, come si rileva dai protocolli, ho notato che la curva più ampia di emolisi si otteneva avendo globuli rossi di malarico, fosse o non chininizzato, con una piccola differenza tra i due tipi di malaria, risultando più facilmente emolizzabili i globuli rossi di malaria benigna che maligna.

Riassumendo furono adoperate sospensioni al 5 % di:

a) globuli rossi umani di individuo normale;

b) globuli rossi di individui anemici (anemia a tipo secondario, anemia perniciosa);

c) globuli rossi di itterico (ittero da stasi, ittero infettivo);

d) globuli rossi di carcinomatoso;

e) globuli rossi di soggetti malarici (terzana benigna, maligna, chininizzati, non chininizzati).

Con questi vari tipi di globuli rossi in analogo sistema furono, invece di siero fresco di emoglobinurico, usati:

a) siero di soggetto malarico pernicioso;

b) siero di malaria a tipo maligno e a tipo benigno;

c) siero di soggetto luetico;

d) siero di soggetto contemporaneamente luetico e malarico.

Come controllo vennero ripetute le osservazioni del chinino nelle soluzioni scalari delle 10 provette a cui erano state aggiunte sospensioni di globuli rossi al 5 % dei vari soggetti sopra nominati. Da uno sguardo d'insieme dei protocolli si rileva che il sistema di provette: globuli rossi + chinino in soluzioni scalari, se i globuli rossi sono di soggetto normale, l'emolisi s'inizia solo dopo 40 minuti alla concentrazione di 0.9 e dopo 1 ora e 40 minuti alla concentrazione di 0.7, e qui termina l'emolisi.

Che i globuli rossi di soggetto malarico sono di per sè più sensibili alle soluzioni di chinino, poichè l'inizio di emolisi si ha dopo 20 minuti alla concentrazione 0.7 e l'inizio di emolisi raggiunge, dopo 40 minuti, la concentrazione 0.5.

Facendo una curva dell'inizio dell'emolisi nelle varie provette nella successione di tempo si vede un notevole contrasto fra la serie di provette contenente globuli rossi malarici più chinino solo e quella contenente globuli rossi malarici + chinino a cui si sono aggiunte, dopo 10 minuti, 2 goccie di siero fresco di soggetto che fu colpito da febbre emoglobinurica pochi giorni prima.

In questa ultima serie di provette si vede che l'emolisi è netta nel primo minuto dacchè si sono introdotte le due goccie di siero, e tale emolisi è manifesta nelle provette nelle concentrazioni 0.8; 0.7; 0.6; 0.5; che dopo 20 minuti l'emolisi ha raggiunto le provette con concentrazioni 0.4; 0.3.

Inoltre esaminando gli altri protocolli si vede che se invece di siero di emoglobinurico si adoperano altri sieri, questi non modificano che di poco la

curva emolitica di globuli rossi più chinino soltanto; dunque il siero di emoglobinurico ha in tale sistema una potenza emolitica per sè, e d'altra parte se invece di variare il siero si osservano le provette in cui si sono introdotti globuli rossi non di malarici, ma di altri ammalati, si è osservato che l'intensità e la prontezza del fenomeno emolitico è meno evidente che nel sistema con globuli rossi malarici e siero emoglobinurico.

Quindi bisogna prendere in esame due fattori, che in questo speciale processo emolitico hanno importanza: il siero di emoglobinurico in primo luogo, i globuli rossi malarici in secondo luogo.

Studieremo prima le proprietà del siero di emoglobinurico e in secondo luogo le proprietà che ci è riuscito di mettere in evidenza nei globuli rossi malarici.

È da notarsi infine che i globuli rossi lavati di soggetto che ha subìto un attacco emoglobinurico, hanno la facoltà di lasciarsi emolizzare dal proprio siero o dal siero di altro emoglobinurico con una evidenza di poco superiore di quella di globuli rossi di soggetto malarico in genere.

Studio delle proprietà emolitiche del siero di emoglobinurico.

Stabilito il principio che nel siero degli emoglobinurici da malaria esiste una sostanza capace di emolizzare a caldo i globuli rossi di soggetti malarici, precedentemente impregnati di chinino, rimane da studiare la costituzione di questa emolisina.

Dagli studi classici di Ehrlich e Morgenroth risulta che vi è una ben netta differenza fra le emolisine artificiali prodotte dall'iniezione di globuli rossi eterogenei, e le emolisine naturali, che si possono trovare nei sieri incidentalmente, e se opportunamente ricercate. Queste possono essere etero- iso- o autoemolisine. Evidentemente nell'emoglobinuria l'emolisina esistente deve appartenere alle autoemolisine naturali. Le ricerche da farsi su queste sostanze sono di due ordini:

1° Indagare se esse sono costituite, come le emolisine artificiali, di un gruppo termostabile (ambocettore) e di un gruppo termolabile (complemento).

2° In rapporto alle più recenti ricerche, a quali categorie di fermenti appartengano. (È certo che il concetto che queste sostanze abbiano le proprietà di fermenti ci rendono comprensibili numerosi fenomeni d'ordine sperimentale e d'ordine clinico).

N. 1). Partendo dalla temperatura di 40° ed esperimentando successivamente con temperature superiori, ho sperimentato la resistenza delle emolisine rispetto al calore. Ed ho potuto osservare che se si mantiene il siero di emoglobinurico per venti minuti alla temperatura di 52° esso è ancora attivo come ambocettore. Infatti se si aggiunge siero riscaldato a 52° nella quantità di due gocce in ogni provetta contenente globuli rossi chininizzati e riscaldati 20 minuti in termostato, e dopo 1 ora si centrifuga il contenuto delle provette,

si decanta il liquido sovrastante e vi si aggiunge soluzione fisiologica da riportare al volume primitivo, ed infine 2 goccie di siero fresco di uomo normale, si osserva una pronta e rapida emolisi delle provette dall'1 % al 0.4 %.

Dunque esiste una sostanza termostabile o ambocettore la quale si è legata al globulo rosso. La legatura dell'ambocettore rappresenta uno dei metodi più importanti per l'analisi delle emolisine, perchè si ha con questo mezzo la possibilità di far partecipare l'ambocettore allo stato puro alla reazione, mentre le altre parti del siero vengono allontanate, e con esse altri ambocettori che eventualmente vi si trovassero.

La legatura deve essere fatta nelle condizioni specifiche per quel dato ambocettore, e come nell'emoglobinuria parossistica la legatura a 0° rappresenta la condizione speciale per cui quel dato ambocettore si lega ai globuli rossi, nella emoglobinuria malarica i globuli rossi, impregnati di chinino, costituiscono le condizioni specifiche per la legatura di quel dato ambocettore.

Come si vede dal protocollo N. 7, ho aggiunto alle 10 provette, contenenti globuli rossi + quantità scalari di idroclorato di chinino, 2 goccie di siero, inattivato a 52° (di emoglobinurico).

Ho lasciato le provette per 1 ora in termostato a 39°. In questo tempo si è avuta una leggera emolisi che va dalla provetta 0.8 dopo 10' alla 0.6 dopo 60', dopo ho centrifugato e ho decantato il liquido sovrastante; i sedimenti ottenuti li ho uniti a soluzione fisiologica di Na Cl fino al volume iniziale. Ho aggiunto a ciascuna provetta la stessa quantità di complemento ed ho rimesso il tutto in termostato, si è avuta una brusca emolisi in tutte le provette dall'1 % di chinino a 0.4 %. In queste sei provette l'emolisi è rapida e netta, mentre è graduale se vi si aggiunge siero emoglobinurico fresco come nei primi esperimenti.

Ho determinato in un secondo tempo (Protocollo N. 10) la minima quantità necessaria di ambocettore, che, legato alla cellula, produceva l'emolisi con l'aggiunta di complemento, e prendendo 10 provette contenenti globuli rossi con una stessa concentrazione di chinino (0.7) ho proceduto in modo che il siero fosse diluito da 10 a 100 volte. Ho centrifugato con la stessa tecnica dell'esperimento precedente ed ho notato la pronta emolisi nella provetta nella diluizione da 10 a 50, non appena veniva introdotto il complemento; 1 a 50 sarebbe dunque l'unità di ambocettore (emolisi completa). Tale unità di ambocettore si è però dimostrata variabile nei vari individui emoglobinurici e in questi variabile anche secondo che l'attacco era più o meno remoto.

Una controprova ho eseguito mescolando quantità uguali di globuli rossi (cmc. 1 di sospensione di globuli rossi al 5 %) con quantità scalari di siero di emoglobinurico lasciando nel termostato 1 ora, centrifugando, versando il liquido sovrastante in 10 provette contenenti globuli rossi + chinino, aggiun-

gendo il complemento e posto in termostato, non ho osservato emolisi: cioè l'amboccettore era stato tutto legato ai primi globuli rossi.

Per determinare le unità di ricettori ho posto in 10 provette quantità scalari di una sospensione al 5 % di globuli rossi di malarici + chinino al 0.7 %, nella stessa quantità di soluzione fisiologica. Vi ho aggiunto la stessa quantità di ambocettore 1:50 e, dopo un'ora di termostato, e dopo centrifugazione, ho preso la parte liquida sovrastante, la ho posta a contatto con la abituale serie di provette contenenti globuli rossi chininizzati, ed ho osservato che tale liquido + complemento emolizzava nella provetta contenente 2 goccie di sospensione di globuli rossi, non emolizzava più nelle altre, il che vuol dire che nella seconda provetta contenente 2 goccie della sospensione di globuli rossi al 5 % erano stati assorbiti tutti i ricettori contenuti in quella determinata quantità di siero. — Ho ricercato se vi fosse differenza rispetto al tempo in cui il siero veniva introdotto nella sospensione di globuli rossi + chinino. Così ho preparato 10 provette con la diluizione al 0.7 di chinino e vi ho introdotto 2 goccie di siero fresco di emoglobinurico, nella prima provetta dopo 5′ di termostato, nella 2ª dopo 10 minuti, nella 3ª dopo 15′, ecc., nella 10ª dopo 50 minuti: ed ho osservato quando l'emolisi avveniva e come avveniva, essendo ben noto che a quella concentrazione di chinino con globuli rossi e siero di emoglobinurico si ha un'emolisi sicura.

Ho osservato una curva emolitica in cui l'emolisi era pronta, quasi immediata e totale nella provetta in cui il siero era introdotto dopo 20 minuti di termostato. Mentre l'emolisi era più lenta e meno completa nelle provette nelle quali il siero era introdotto prima di questo tempo. Da questo esperimento si deduce che è di somma importanza perchè il fenomeno emolitico avvenga che i globuli rossi malarici abbiano già assorbito al massimo il chinino contenuto nella soluzione, e dopo questo tempo venga introdotto il siero.

Ho inoltre ricercato l'ottimo di temperatura a cui il fenomeno avveniva, ed ho trovato che è più netta l'emolisi e più pronta a 39-40° che a 36-37°.

Come complemento ho adoperato siero normale umano preferibilmente proveniente dallo stesso individuo che forniva i globuli rossi, perchè così avevo la possibilità col controllo N. 3 di escludere la presenza di sostanze emolitiche per i suoi stessi globuli rossi.

Ho eseguito il controllo degli stessi esperimenti con siero fresco di cavia ed ho osservato che questo era attivo quanto quello umano. E ho preferito, nel corso delle esperienze, di unire contemporaneamente il siero inattivo ed il siero fresco ai globuli rossi, per impedire l'azione anticomplementare degli eventuali complementoidi che talora accompagnano gli ambocettori. Certo il modo ottimo per evitare l'azione di eventuali sostanze inibenti l'emolisi è di ritrovare la condizione peculiare per cui un determinato ambocettore si può legare ai globuli rossi, e come per l'emoglobinuria parossistica la condizione ottima è il freddo, per l'emoglobinuria malarica è il chinino assorbito dai globuli rossi.

PROTOCOLLO N. 1: 10 provette.

1) Globuli rossi di soggetto normale, lavati e in sospensione al 5 %: 2 gocce.

Chinino idroclorato dall'1 % al 0,1 % in soluzione fisiologica al 0,9 %.

20 minuti di termostato a 39°.

Siero fresco di individuo normale.

2) Controllo: 10 provette con gli stessi globuli rossi nella stessa concentrazione di chinino, poste in termostato, ma senza aggiunta di siero.

3) Controllo: gli stessi globuli rossi con lo stesso siero ma senza aggiunta di chinino.

CONCENTRAZIONE CHININO in Na Cl 0.9 %

Minuti	0.1 %	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1
1°										
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
20	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
30	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+
40	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+
50	—	—	—	—	—	—	+	+	+	++
60	—	—	—	—	—	+	+	+	+	++
12 h.	—	—	—	—	+	+	+	+	+	++
2°										
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
20	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
30	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
40	—	—	—	—	—	—	—	—	[+]	+
50	—	—	—	—	—	—	—	[+]	+	+
60	—	—	—	—	—	—	[+]	[+]	+	+
12 h.	—	—	—	—	—	[+]	+	+	+	+
3°	Nessuna emolisi.									

PROTOCOLLO N. 2.

1) Globuli rossi (malaria T. B.) (lavati e in sospensione 5 %) 2 gocce chinino idroclorato 1 % da 2 a 20 gocce per provetta.

20 minuti di termostato a 39°.

2 gocce di siero fresco di emoglobinurico N. 1.

Termostato. — Osservazioni dell'emolisi ogni 10 minuti.

2) Controllo: 10 provette con gli stessi globuli rossi nelle stesse concentrazioni di chinino senza aggiunta di siero.

3) Controllo: globuli rossi più siero fresco senza chinino.

Concentrazione chinino in Na Cl 0.9 %

Minuti	0.1 %	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1
1°										
10	—	—	—	—	—	+	++	+++	+++	+++
20	—	—	—	—	+	++	+++	+++	+++	+++
30	—	—	—	[+]	+	+++	+++	+++	+++	+++
40	—	—	[+]	+	++	+++	+++	+++	+++	+++
50	—	—	[+]	+	++	+++	+++	+++	+++	+++
60	—	—	[+]	+	++	+++	+++	+++	+++	+++
12 h	—	—	+	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
2°										
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
20	—	—	—	—	—	—	—	—	—	[+]
30	—	—	—	—	—	—	—	—	[+]	+
40	—	—	—	—	—	—	—	[+]	[+]	+
50	—	—	—	—	—	—	—	[+]	+	++
6	—	—	—	—	—	[+]	[+]	[+]	+	++
12 h	—	—	—	—	[+]	[+]	++	++	+++	+++
3°	Nessuna emolisi.									

Protocollo N. 3: 10 provette.

1) Globuli rossi di soggetto malarico, lavati e in sospensione al 5 %: 2 goccie.

Chinino idroclorato dall'1 % al 0,1 % in soluzione fisiologica al 0,9 %.

20 minuti di termostato a 39°.

Siero fresco di individuo con malaria terzana maligna perniciosa.

2) Controllo: 10 provette con gli stessi globuli rossi nella stessa concentrazione di chinino, poste in termostato, ma senza aggiunta di siero.

3) Controllo: gli stessi globuli rossi con lo stesso siero ma senza aggiunta di chinino.

Concentrazione chinino in Na Cl 0.9 %

Minuti	0.1 %	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1
1°										
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	[+]
20	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
30	—	—	—	—	—	—	+	+	++	+
40	—	—	—	—	—	—	+	++	++	+
50	—	—	—	—	—	+	+	++	++	++
60	—	—	—	—	+	+	+	++	++	++
12 h	—	—	—	—	++	++	++	++	++	++

2°										
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
20	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
30	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
40	—	—	—	—	—	—	—	—	[+]	+
50	—	—	—	—	—	—	—	[+]	+	+
60	—	—	—	—	—	—	[+]	[+]	+	+
12 h	—	—	—	—	—	[+]	—	+	+	+

3° Nessuna emolisi.

Protocollo N. 4: 10 provette.

1) Globuli rossi di soggetto normale, lavati e in sospensione al 5 %: 2 goccie.

Chinino idroclorato dall'1 % al 0,1 % in soluzione fisiologica al 0,9 %.

20 minuti di termostato a 39°.

Siero fresco di soggetto emoglobinurico n. 1.

2) Controllo: 10 provette con gli stessi globuli rossi nella stessa concentrazione di chinino, poste in termostato, ma senza aggiunta di siero.

3) Controllo: gli stessi globuli rossi con lo stesso siero ma senza aggiunta di chinino.

Concentrazione chinino in Na Cl 0.9 %

Minuti	0.1 %	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1
1°										
10	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+
20	—	—	—	—	—	—	—	+	++	++
30	—	—	—	—	—	—	+	+++	+++	+++
40	—	—	—	—	—	+	++	+++	+++	+++
50	—	—	—	—	+	++	++	+++	+++	+++
60	—	—	—	—	+	++	++	+++	+++	+++
12 h	—	—	—	—	+	++	+++	+++	+++	+++
2°										
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
20	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
30	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
40	—	—	—	—	—	—	—	—	[+]	+
50	—	—	—	—	—	—	—	[+]	+	+
60	—	—	—	—	—	—	[+]	[+]	+	++
12 h	—	—	—	—	—	[+]	+	+	+	++

3° Nessuna emolisi.

Protocollo N. 5: 10 provette.

1) Globuli rossi di soggetto con ittero infettivo, lavati e in sospensione al 5 %: 2 goccie.

Chinino idroclorato dall'1 % al 0,1 % in soluzione fisiologica al 0,9 %.

20 minuti di termostato a 39°.

Siero fresco in individuo emoglobinurico, n. 1.

2) Controllo: 10 provette con gli stessi globuli rossi nella stessa concentrazione di chinino, poste in termostato, ma senza aggiunta di siero.

3) Controllo: gli stessi globuli rossi con lo stesso siero ma senza aggiunta di chinino.

Concentrazione chinino in Na Cl 0.9 %

Minuti	0.1 %	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1
1°										
10	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+
20	—	—	—	—	—	—	—	++	++	++
30	—	—	—	—	—	+	++	+++	+++	+++
40	—	—	—	—	+	++	++	+++	+++	+++
50	—	—	—	—	+	++	++	+++	+++	+++
60	—	—	—	—	+	++	++	+++	+++	+++
12 h	—	.	—	—	+	++	+++	+++	+++	+++
2°										
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
20	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
30	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
40	—	—	—	—	—	—	—	—	[+]	+
50	—	—	—	—	—	—	—	[+]	+	+
60	—	—	—	—	—	—	[+]	[+]	+	+
12 h	—	—	—	—	—	[+]	+	+	+	+
3°	Nessuna emolisi.									

Protocollo N. 6: 10 provette.

1) Globuli rossi di soggetto con malaria terzana benigna, lavati e in sospensione al 5 %: 2 gocce.

Chinino idroclorato dall'1 % al 0,1 %, in soluzione fisiologica al 0,9 % dopo 10 minuti termostato, aggiunta di siero fresco di soggetto emoglobinurico, N. 1. In termostato.

2) Gli stessi globuli rossi con chinino idroclorato dall'1 % al 0,1 % in soluzione fisiologica al 0,9 % dopo 20 minuti di termostato.

Siero fresco di soggetto emoglobinurico, n. 1.

3) Gli stessi globuli rossi con la stessa concentrazione di chinino dopo 40 minuti di termostato, aggiunta di siero fresco di soggetto emoglobinurico, n. 1.

CONCENTRAZIONE CHININO in Na Cl 0.9 %

Minuti	0.1 %	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1
1°										
10	—	—	—	—	—	—	—	+	++	+++
20	—	—	—	—	—	—	+	++	+++	+++
30	—	—	—	—	—	+	++	+++	+++	+++
40	—	—	—	—	+	++	+++	+++	+++	+++
50	—	—	—	+	++	+++	+++	+++	+++	+++
60	—	—	—	+	++	+++	+++	+++	+++	+++
12 h	—	—	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2°										
10	—	—	—	—	—	+	++	+++	+++	+++
20	—	—	—	—	+	++	+++	+++	+++	+++
30	—	—	—	+	+	+++	+++	+++	+++	+++
40	—	—	+	+	++	+++	+++	+++	+++	+++
50	—	—	+	+	++	+++	+++	+++	+++	+++
60	—	—	+	+	++	+++	+++	+++	+++	+++
12 h	—	—	+	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
3°										
10	—	—	—	—	—	+++	+++	+++	+++	+++
20	—	—	—	—	+++	+++	+++	+++	+++	+++
30	—	—	—	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
40	—	—	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
50	—	—	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
60	—	—	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
12 h	—	—	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

PROTOCOLLO N. 7: 10 provette.

1) Globuli rossi di soggetto con malaria terzana benigna, lavati e in sospensione al 5 %: 2 goccie.

Chinino idroclorato dall'1 % al 0,1 % in soluzione fisiologica al 0,9 %.

20 minuti di termostato a 39°.

Siero di emoglobinurico, n. 1, riscaldato a 52°.

2) Dopo 1 ora di termostato le provette vengono centrifugate, il liquido soprastante tolto, aggiunto soluzione fisiologica fino a riportare al volume primitivo, infine in ogni provetta viene aggiunto 2 goccie di siero fresco dello stesso malarico che ha fornito i globuli rossi.

CONCENTRAZIONE CHININO in Na Cl 0.9 %

Minuti	0.1 %	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1
1°										
10	—	—	—	—	—	—	—	+	++	++
20	—	—	—	—	—	—	—	+	++	+++
30	—	—	—	—	—	—	+	++	+++	+++
40	—	—	—	—	—	—	+	++	+++	+++
50	—	—	—	—	—	—	+	++	+++	+++
60	—	—	—	—	—	+	++	+++	+++	+++
2°										
10	—	—	—	—	—	+++	+++	+++	+++	+++
20	—	—	—	—	+++	+++	+++	+++	+++	+++
30	—	—	—	[+]	+++	+++	+++	+++	+++	+++
40	—	—	[+]	[+]	+++	+++	+++	+++	+++	+++
50	—	—	[+]	[+]	+++	+++	+++	+++	+++	+++
60	—	[+]	[+]	[+]	+++	+++	+++	+++	+++	+++

PROTOCOLLO N. 8: 10 provette.

1) Globuli rossi di soggetto con malaria terzana benigna, lavati e in sospensione al 5 %: 2 goccie.

Chinino idroclorato dall'1 % al 0,1 % in soluzione fisiologica al 0,9 %.

20 minuti di termostato a 39°.

Siero di emoglobinurico n. 3 dopo un mese dall'attacco emoglobinurico, il quale in numerose prove eseguite nei quindici giorni consecutivi all'attacco, aveva dimostrato un potere emolitico analogo a quello del n. 1, e che al 25° giorno fu colpito da attacchi febbrili a tipo terzanario.

2) Controllo: gli stessi globuli rossi nella stessa concentrazione di chinino posti in termostato, senza aggiunta di siero.

3) Controllo: gli stessi globuli rossi con lo stesso siero ma senza aggiunta di chinino.

CONCENTRAZIONE CHININO in Na Cl 0.9 %

Minuti	0.1 %	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1
1°										
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
20	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
30	—	—	—	—	—	—	—	—	+	++
40	—	—	—	—	—	—	—	+	++	++
50	—	—	—	—	—	—	+	++	++	++
60	—	—	—	—	—	+	++	++	++	++

2°										
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
20	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
30	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+
40	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+
50	—	—	—	—	—	—	—	+	+	++
60	—	—	—	—	—	+	+	+	+	++

3° Nessuna emolisi.

L'infermo fu successivamente curato con gr. 1 di chinino senza presentare alcun fenomeno di emoglobinuria.

Protocollo N. 9: 10 provette.

1) Globuli rossi di soggetto con malaria terzana benigna, lavati e in sospensione al 5 %: 2 goccie.

Chinino idroclorato dall'1 % al 0,1 % in soluzione fisiologica al 0,9 %.

20 minuti di termostato a 39°.

Siero di emoglobinurico n. 4, dopo 3 giorni dall'attacco, più complemento.

2) La stessa prova che nel n. 1; il siero era proveniente da un malarico (terzana maligna curata con chinino) il quale aveva presentato una rapida anemizzazione avvenuta in poche ore, febbre continua remittente protratta per 3 giorni, con caduta per lisi, ecc.

Concentrazione chinino in Na Cl 0.9 %

Minuti	0.1 %	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1
1°										
10	—	—	—	—	—	+	++	+++	+++	+++
20	—	—	—	—	+	++	+++	+++	+++	+++
30	—	—	—	(+)	+++	+++	+++	+++	+++	+++
40	—	—	(+)	+	++	+++	+++	+++	+++	+++
50	—	—	(+)	+	++	+++	+++	+++	+++	+++
60	—	—	(+)	+	++	+++	+++	+++	+++	+++
2°										
10	—	—	—	—	—	—	+	+++	+++	+++
20	—	—	—	—	—	+	++	+++	+++	+++
30	—	—	—	—	—	+	++	+++	+++	+++
40	—	—	—	—	+	++	+++	+++	+++	+++
50	—	—	—	—	+	++	+++	+++	+++	+++
60	—	—	—	—	+	+++	+++	+++	+++	+++

Dopo 10 giorni tale potere emolitico del siero era scomparso, ed il paziente, apirettico, sopportò impunemente gr. 1 di chinino al giorno.

Protocollo N. 10: 10 provette.

1) Globuli rossi di soggetto con malaria terzana benigna, lavati e in sospensione al 5%: 2 goccie.

Chinino idroclorato al 0,6% in soluzione fisiologica al 0,9% in ogni provetta.

20 minuti di termostato a 39°.

Siero di emoglobinurico n. 1 diluito da 1:10 a 1:100.

2) La stessa prova con aggiunta di siero dell'emoglobinurico n. 3.

Concentrazione siero

Minuti	1 : 10	1 : 20	1 : 30	1 : 40	1 : 50	1 : 60	1 : 70	1 : 80	1 : 90	1 : 100
1°										
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
20	++	+	—	—	—	—	—	—	—	—
30	+++	++	+	—	—	—	—	—	—	—
40	+++	+++	++	+	+	—	—	—	—	—
50	+++	+++	+++	+++	++	—	—	—	—	—
60	+++	+++	+++	+++	+++	—	—	—	—	—
2°										
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
20	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
30	++	++	—	—	—	—	—	—	—	—
40	+++	+++	++	—	—	—	—	—	—	—
50	+++	+++	++	—	—	—	—	—	—	—
60	+++	+++	++		—	—	—	—	—	—

Contegno ottico del sangue nell'emoglobinuria.

La tecnica moderna rende possibili osservazioni interessanti sul siero. È noto che una soluzione colloidale presenta proprietà ottiche riguardo alla diffusione, alla dispersione, ecc. Lasciando passare un fascio di raggi luminosi attraverso una tale soluzione, le particelle colloido-disperse fanno deviare una parte della luce, e sopratutto i raggi a onde brevi, perchè il coefficiente di deviazione della particella colloido-dispersa differisce dal coefficiente di deviazione del mezzo. Quanto maggiore è la differenza fra questi due coefficienti, tanto più chiaro è il fenomeno. Oltre a questa differenza del coefficiente ha importanza la grandezza e la consistenza delle particelle colloidali, e specialmente, il loro grado di idratazione. Le soluzioni di albumina si idratano fortemente, diminuisce perciò la differenza dei due coefficienti di deviazione ed avviene così una diminuzione della deviazione della luce. Quindi particelle anche voluminose che deviano fortemente la luce possono perdere questa pro-

prietà per causa della idratazione. Il grado di idratazione è uno dei fattori che influenza il contegno ottico della soluzione colloidale. Ha poi importanza l'intensità della sorgente luminosa e la qualità della luce usata. Saranno tanto più visibili le particelle quanto più è intensa la sorgente luminosa e quanto più è ricca di raggi a onde brevi, i quali vengono più facilmente deviati.

Per la sorgente di luce che si adopera generalmente nell'ultramicroscopio, in genere assai debole, e per la idrofilia dei colloidi del plasma, il plasma o il siero fresco si dimostrano otticamente omogenei.

Il Salèn, il quale aveva a sua disposizione un apparecchio ultramicroscopico della casa Zeiss, è riuscito ad ottenere la visibilità delle particelle colloidali del siero, come particelle di grandezza variabile, grigio bianche, a forma di punti o di particelle più grandi, tondeggianti, o a forma di bastoncino o di clava. Tutte queste particelle posseggono vivaci movimenti Browniani: sono disposte irregolarmente, non si aggregano nè sedimentano. Diluendo il siero con acqua, le particelle dapprima aumentano in numero ed in grandezza, poi si agglomerano in aggregati, che si disgregano con lo scuotimento o con l'aggiunta di sale fino a raggiungere l'isotonia. Il calore produce pure l'aggregazione delle particelle.

Nel siero degli emoglobinurici a freddo ha osservato che le particelle col raffreddamento aumentano di numero e di grandezza e costituiscono degli agglomerati simili a fiocchi di neve: il raffreddamento ulteriore aumenta l'agglutinamento delle particelle fino all'intorbidamento del mezzo. Tale flocculazione si osserva anche macroscopicamente ponendo il siero in ghiacciaia ed è specifico del siero di emoglobinurico da freddo. Egli avrebbe pure osservato che se si aggiungono dei globuli rossi, avviene la sovrapposizione di tali particelle su quei globuli rossi che non sono disposti a pile di monete, ma sparsi ed isolati.

Riscaldando il preparato, egli avrebbe osservato l'emolisi di questi ultimi globuli rossi soltanto. Egli ritiene che questa precipitazione delle particelle colloidali del siero emoglobinurico sui globuli rossi sia caratteristica del siero degli emoglobinurici, e che favorisce in un secondo tempo, quando si aggiunga il complemento e si riscaldi il preparato, l'emolisi di questi globuli stessi, i quali globuli appaiono poi come ombre.

Ho tentato poi di ripetere questi esperimenti nell'emoglobinuria malarica avendo a disposizione un apparato Reichert. Ho osservato:

1) che i globuli rossi degli emoglobinurici si dispongono in gran parte in ordine sparso, pochi a pile di monete; e il contorno di questi globuli non è regolare, ma spinoso, in gran parte;

2) che per l'aggiunta di siero emoglobinurico questi ultimi globuli hanno tendenza a conglomerarsi e dopo un certo tempo, ad unirsi in tal modo tra loro da sembrar fusi, agglutinati, e che dopo 1 ora circa hanno l'aspetto di ammassi omogenei tinti dall'emoglobina;

3) che questi fenomeni si osservano in grado minore se si aggiunge siero malarico. Avvengono, per quanto assai più lontanamente e in modo incompleto, se vi si aggiunge siero normale.

Dunque i globuli rossi dell'emoglobinurico, a differenza dei globuli rossi malarici, presentano una differenza più o meno marcata, a seconda del siero usato, di dare fenomeni di agglomeramento e agglutinamento.

Prendendo delle goccie di globuli rossi durante gli esperimenti di emolisi sopra descritta, si osserva che i fenomeni emolitici sono preceduti dal conglomeramento e dall'agglutinamento dei globuli.

Da un punto di vista pratico, data la facilità ad agglutinare e ad agglomerare dei globuli rossi emoglobinurici, a contatto con un siero qualunque ed infine col suo potere emolitico, sarebbe da sconsigliarsi la trasfusione de' sangue, praticata nell'intento di combattere l'intensa anemizzazione.

Non ho potuto osservare i fenomeni di colloido-dispersione a cui accenna il Salèn e che avrebbero una notevole importanza dal punto di vista del meccanismo dell'emolisi, e tale negatività potrebbe anche stare in rapporto col minore ingrandimento di cui disponevo.

Questi i fenomeni osservati in laboratorio.

***

E possibile e fino a qual punto, sulla base di essi, farsi una costruzione mentale del meccanismo con cui si produce l'emoglobinuria nell'uomo?

E sempre malagevole e in genere, inesatto, il riferire all'uomo quanto si osserva nella provetta.

Però noi abbiamo osservato che in vitro esiste una emolisina nel siero degli emoglobinurici, la quale emolisina agisce su determinati globuli rossi, in un determinato ambiente.

Dalle esperienze in vitro di Donath e Landsteiner è nota la importanza essenziale dell'ambiente perchè un fenomeno emolitico avvenga; il Murri, in clinica, nell'emoglobinuria malarica, cercò, con l'introduzione di enormi quantità di acido urico nel sangue di una emoglobinurica, di modificare l'ambiente perchè il fenomeno si riproducesse, e questo perchè ai suoi tempi si credeva che l'acido urico costituisse il medium necessario perchè l'emoglobinuria si producesse!

Oggi è noto che il chinino viene accumulato in proporzioni diverse da alcuni organi, e in primo luogo dalle capsule surrenali, di poi dal sistema reticolo-endoteliale del fegato e della milza ecc., i quali lo ritengono a lungo quando già il sangue, per la via renale, si è completamente liberato dall'alcaloide.

Quindi noi abbiamo la possibilità di pensare che nei malarici, che hanno preso chinino, esiste un accumulo di esso in determinati organi e che qui può esplicare la sua azione nell'evenienza che emolisine si formino e che i globuli rossi presentino determinate alterazioni.

Così noi abbiamo davanti alla mente un qualche cosa di paragonabile grossolanamente a quanto abbiamo visto nella provetta. Le poche osservazioni che ho riferito hanno pur messo in evidenza che queste speciali emolisine possono transitoriamente comparire, possono avere un'azione più o meno intensa.

L'azione di esse in vitro è rapida (30-40 minuti).

L'emoglobinemia nell'emoglobinuria è così rapida che a molti autori è sfuggita e a quelli che l'hanno potuta osservare è apparso un fenomeno transitorio e sempre precedente l'emoglobinuria.

L'azione di questa emolisina, variabile per intensità da individuo a individuo e da periodo a periodo d'osservazione nello stesso ammalato, può essere capace, quando si presentino le condizioni a lei favorevoli, di esplicare in brevissimo tempo, la sua azione su una grande massa di globuli rossi.

Coi concetti moderni sulla natura delle emolisine specifiche, si deve ritenere che esse siano identificabili coi fermenti, e, come questi, possono esplicare la loro azione solvente solamente quando si costituisca un ambiente ad esse favorevole. E dopo l'azione rapida dell'emolisina l'organismo si viene a trovare un enorme ingombro costituito dall'emoglobina disciolta e dallo stroma dei globuli rossi, materiale da trasformare, da elaborare, da eliminare.

Dagli esperimenti di Hans Davide risulta che per l'iniezione negli animali di siero antifibrigeno, preparato con l'iniezione di fibrinogeno della stessa specie animale, si ottiene (alla prima iniezione) una rapidissima emolisi, con brusca caduta del numero dei globuli rossi, con emoglobinemia e emoglobinuria e un quadro sintomatologico che ricorda quello dello choc anafilattico.

L'autore di questo interessante lavoro pensa che la reazione all'enorme materiale (emoglobina e stromi di globuli rossi) che improvvisamente si viene a trovare nell'organismo sia causa del quadro sintomatologico.

Clinicamente, alcune forme di emoglobinuria malarica (detta dagli autori forma fulminante, fermentativa, autolitica, per la speciale fenomenologia che presentano), fecero giustamente sorgere l'idea che esse fossero in rapporto con fenomeni del tipo anafilattico.

Tutti questi fenomeni non si potrebbero mettere in rapporto con l'enorme massa di stromi e di emoglobina disciolta che viene ad ingombrare l'organismo, e che per quanto da esso proveniente, possono essere considerate come albumine eterogenee? Così in seguito ad abbondanti emorragie nel cavo addominale dell'uomo si è talora osservato emoglobinemia, emoglobinuria ed un grave quadro clinico in cui la depressione vasale, il delirio, la febbre, costituivano la fenomenologia clinica.

Si può quindi pensare che anche nelle emoglobinurie gravi, simulanti uno choc anafilattico, si abbia a che fare con la produzione di una emolisina specifica, particolarmente attiva, la quale trovandosi in opportune condizioni d'ambiente, sia capace di sciogliere in breve volgere di tempo, una enorme massa di globuli rossi, e questo materiale sia causa dell'improvviso scoppio della fenomenologia clinica.

CONCLUSIONI.

Ho esperimentato sul siero di 4 individui che avevano avuto nel momento del loro ingresso in clinica, un grave attacco di emoglobinuria malarica. Il siero veniva preso ogni tre o cinque giorni dall'attacco per saggiarne le modificazioni. Esso ha dimostrato uno spiccato potere emolitico in vitro verso globuli rossi impregnati di chinino, e dei globuli rossi rilevati da vari individui normali o ammalati, quelli che provenivano da malarici di terzana benigna o maligna, chininizzati o non, hanno dimostrato al massimo grado la facoltà di lasciarsi emolizzare. Quindi per osservare una ben manifesta curva emolitica è necessario che si trovino congiunti tre fattori: globuli rossi di malarico + chinino + siero emoglobinurico. L'importanza della curva emolitica si rende manifesta:

1° dal confronto di essa con quella appena accennata di globuli rossi in soluzione di chinino;

2° dal confronto dei fenomeni emolitici dei globuli rossi chininizzati con sieri prelevati da diversi individui sani o ammalati;

3° dall'importanza che dimostrano di avere i globuli rossi scelti da individuo malarico.

Per cui si deve concludere che nell'emoglobinurico non solo esiste un'emolisina che si mette in evidenza, quando i globuli rossi sono impregnati di chinino, ma anzi, e sopratutto. quando questi provengono da individuo malarico.

Quale importanza abbia la costituzione del globulo rosso che appare evidente dai protocolli non viene però chiarita nella sua essenza, nè i fenomeni ottici da me descritti sono di tale importanza da meritare molta considerazione, però il fenomeno esiste e deve essere analizzato.

Vi è inoltre da rimarcare che in ogni emoglobinurico, anche se in forma attenuata, esiste una sostanza emolitica che si pone in evidenza col metodo sopradescritto, ma che questa emolisina agisce a concentrazioni diverse e può, dopo un certo periodo, scomparire dall'organismo, in modo che la reazione sua specifica non la si può mettere in rilievo in vitro.

I punti caratteristici della reazione sono:

1° Dato un siero di emoglobinurico con emolisina attiva, questo può rivelare la presenza di un'infezione malarica nell'individuo che fornisce i globuli rossi;

2° I globuli rossi malarici, impregnati di chinino, possono rivelare le proprietà emolitiche del siero di un individuo, sia che abbia avuto un attacco manifesto di emoglobinuria, sia che l'attacco si sia presentato in forma larvata e, clinicamente, non completa, come se l'attacco è clinicamente evidente;

3° La negatività della reazione in chi ebbe in passato emoglobinuria autorizza la somministrazione di chinino.

II.

SCUOLA DI PATOLOGIA COLONIALE
ANNESSA ALLA CLINICA MEDICA NELLA REGIA UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Su di un caso interessante di Buba Brasiliana

per il Prof. GIUSEPPE FRANCHINI, direttore.

La Buba Brasiliana descritta la prima volta in Italia dal Breda di Padova (va anche sotto il nome di malattia di Breda) e studiata poi da Fiocca, Maiocchi, Bosellini, De Amicis ecc., è molto rara in Italia e sempre importata, in generale, da operai nostri provenienti da certe regioni interne di disboscamento del Brasile in cui sono impiegati non pochi italiani. Ho detto più sopra che la malattia in Italia è importata, giacchè la Buba ha un quadro tipico che non deve essere confuso, non ostante l'identità dell'agente eziologico, con il Bottone di Oriente anche in quei casi in cui siano lievemente prese le mucose. È giusto quindi la separazione netta clinica finora fatta dai più, di Bottone di Oriente e di Leishmaniosi Americana della cute e delle mucose.

Veniamo ora al caso nostro:

Si tratta di un contadino, C. Ferme, di a. 32, proveniente dal Brasile e mandato alla Scuola per cura della Prefettura di Potenza, nella cui circoscrizione, il malato dimorava a Satriano Lucano, dopo il suo ritorno in patria. Il malato entra nel reparto di Patologia Coloniale il 10 giugno 1925.

Precedenti ereditari: nulla di notevole.

Precedenti personali: Anamnesi remota: nulla degno di nota. Nel 1911, cioè all'età circa di 17 anni, partì per l'America del Sud, dove rimase fino al 1922, epoca in cui rimpatriò. Quivi non ebbe fissa dimora e cambiò dall'Argentina al Brasile, al Paraguaj. Nel 1918, all'età di circa 24 anni dimorò nelle campagne di S. Paulo nel Brasile, dove era addetto ai tagli dei boschi ed a lavori agricoli. Quivi contrasse una malattia cutanea caratterizzata da piccoli noduletti grandi come capocchie di spillo, che si ulceravano dando luogo alla fuoruscita di poche goccie di liquido bianco-giallastro. Da queste piccole ulcerazioni se ne formavano delle più grandi, vaste, che avevano tendenza ad aumentare, più che in profondità, in superficie. Queste si presentarono quasi contemporaneamente al lato interno del piede e del terzo inferiore della gamba sinistra, due alla caviglia della gamba destra, in prossimità del gomito di ambedue le braccia, nella parte dorsale e laterale della mano destra, una piccola nel solco naso-genieno destro, ed una più grande nel solco mento-labiale dello stesso lato. A detta del paziente, laddove le ulcerazioni agli arti inferiori rimanevano scoperte dando luogo a secrezioni di un liquido bianco-giallastro, non fetido, quelle degli arti superiori e del viso si coprivano di croste spesse con formazioni sottostanti di pus. Come reazione locale il paziente non avvertiva che un senso di bruciore e non aveva febbre nè altri fatti degni di nota. Dopo circa tre mesi dall'inizio dell'affezione, avendo le ulcerazioni raggiunto una discreta superficie senza tendenza a cicatrizzarsi, fu ricoverato nell'Ospedale della Carità di San Paulo, dove fu sottoposto ad una serie di iniezioni endovenose di tartaro stibiato a giorni alternanti che furono perfettamente tol-

lerate dal paziente. Dopo sei o sette mesi di cura le ulcerazioni cominciarono a cicatrizzarsi lasciando nel bordo una crosta che scomparve dopo lunghissimo tempo. Le cicatrici erano biancastre, perlacee con bordi netti e con perdita ben evidente dei tessuti. Uscito dall'Ospedale ricominciò a lavorare non accusando disturbi degni di nota tranne una cefalea saltuaria. Il paziente dice che nelle località dove egli lavorava, altri italiani e nativi del paese avevano le stesse alterazioni cutanee da lui avute. In un operaio indigeno solamente le ulcerazioni si erano estese alle labbra ed alle aperture nasali. Richiesto se egli potesse accusare della trasmissione della malattia qualche insetto, dice che ve ne erano molti ed accennava particolarmente ai « bissi » (Pulce Chique) e dalle quali erano continuamente punti.

Anamnesi prossima: Nel gennaio del 1922 rimpatriò al suo paese Satriano di Lucania, in prov. di Potenza, in istato di completo benessere. Dopo sei mesi circa cominciò a notare come una forte irritazione alla mucosa nasale, più accentuata dal lato sinistro con fuoruscita di scolo liquido, come se fosse continuamente raffreddato. Quasi contemporaneamente cominciarono dei fatti a carico dell'ugola, che si infiammò in poco tempo, in modo da disturbare grandemente la deglutizione e provocandogli anche forte dolore; gli fu recisa da un medico del luogo. Dopo pochi mesi l'infiammazione si propagò al velo-pendolo ed a tutto il palato che appariva come coperto di tante granulazioni bianco-giallastre, su di un fondo fortemente tumefatto ed iperemico. La masticazione del cibo non era molto impedita. Progredendo la malattia in modo da recargli disturbo non indifferente, specialmente a carico della deglutizione, fu ricoverato a Napoli in una casa di salute, dove gli furono fatte iniezioni intramuscolari nella natica di un liquido nerastro, molto denso, di cui il paziente non sa dire il nome. Furono fatte tre iniezioni, una ogni quattro giorni, che provocarono al dire del paziente elevazioni febbrili. Dimesso dopo 18 giorni, gli fu ordinato di fare a casa le stesse iniezioni che faceva nella casa di salute. La cura non fu fatta che incompletamente. Peggiorando le sue condizioni nel maggio del 1925 fu accolto nella Clinica dermo-sifilopatica di Napoli, dove fece qualche iniezione endovenosa di tartaro stibiato, e di dove fu dimesso dopo circa 15 giorni di degenza, per la chiusura della Clinica. Ritornato a casa e peggiorando sempre le sue condizioni ed essendosi aggiunta una tosse molto insistente che impediva al paziente di dormire, ed avendo molto impedito l'ingestione e la deglutizione del cibo, dietro sollecitazione e richiesta della R. Prefettura di Potenza, il malato fu accolto nel reparto della Scuola di Patologia Coloniale della R. Università di Bologna.

Esame obbiettivo (Riassunto). — Individuo di costituzione scheletrica regolare con pannicolo adiposo poco sviluppato, cute e mucose visibili pallide; i muscoli in genere sono abbastanza bene sviluppati: a carico dell'apparato linfatico si notano ai due lati del collo, lungo gli sterno cleido-mastoidei, dei gangli duri abbastanza spostabili, di diversa grandezza, dolenti, varianti da un chicco di grano turco ad un piccolo fagiuolo; anche i gangli sottomascellari sono infiltrati e dolenti. Nulla di notevole a carico dei diversi organi del torace e dell'addome. Per quanto riguarda la cute si notano le cicatrici già ricordate, nella storia, e precisamente una piccola cicatrice di colorito grigiastro evidente nel solco naso-genieno destro ed una più grande nel solco mento-labiale dello stesso lato. Altre cicatrici dello stesso aspetto si notano negli avambracci di ambo i lati al lato esterno fino in prossimità del gomito ed una bene evidente si nota dal lato ulnare della mano sinistra a metà dello spazio fra la radice del quinto dito e l'articolazione del polso, della grandezza circa di una moneta di due centesimi. Altre cicatrici si trovano sparse nelle gambe bilateralmente e specialmente alla faccia interna del piede e della caviglia di sinistra (fig. 1), ove se ne notano quattro rotondeggianti a poca distanza l'una dall'altra, alcune delle quali raggiungono un diametro di circa 4 cent. Sono di colorito perla-

ceo ed è evidente in esso la perdita di sostanza con il bordo che è quasi tagliato a picco. Nulla a carico del sistema nervoso.

Esami speciali. — *Lesioni a carico delle mucose nasali, del palato molle e del palato duro.* Esame praticato dallo specialista di oto-rino-laringoiatria dott. Artelli. — *Rinoscopia anteriore. Fossa nasale destra.* La mucosa della parte anteriore e bassa del setto, verso l'orificio, appare tumefatta e mammellonata in modo da formare come una specie di tumoretto della grossezza di un fagiuolo separato da un profondo solco da un altro tumore della stessa grandezza e dello stesso aspetto. Detta tumefazione si prolunga in avanti in modo

Fig. 1.

da occupare la parte anteriore del setto fino all'orifizio. La mucosa sovrastante è di colorito giallastro e facilmente sanguinante. In corrispondenza del solco nella parte mediana (lamina quadrangolare del setto), si ha una perforazione a bordi regolari sanguinanti, del calibro di un piccolo pisello. La mucosa del turbinato non è alterata e così pure la mucosa del resto del setto è normale ed i limiti fra parte lesa e sana sono netti.

Fossa nasale sinistra: la mucosa della parte anteriore del setto ha lo stesso aspetto di quella di destra, ma la lesione si porta più posteriormente ed ha un aspetto diffuso. Nella parte mediana, circondata da un alone di infiltrazione crateriforme si ha la perforazione corrispondente.

Esame della bocca. — Facendo aprire la bocca del paziente, si vede il palato duro e quello molle uniformemente cosparso di un tessuto dall'aspetto granulo-fungoso giallastro, in certi punti arrossato che sanguina alla più piccola lesione (fig. 2). Tutta la mucosa appare solcata come da fenditure più o meno profonde che si intersecano separando come degli isolotti di tessuto profondamente alterato (1). Il velo pendolo, i pilastri di esso, le tonsille formano come una massa comune, spesso lardacea e friabile in cui non si vede più nessuna cavità. Il faringe è preso, sia nella parte mediana che laterale. Nelle parti basse invece le lesioni sono più superficiali.

(1) In gran parte è riprodotto l'aspetto della « croce palatina » descritta da Escomel nella *Espundia*.

L'epiglottide è fortemente edematosa, infiltrata e nell'orlo libero della metà destra presenta una ulcerazione superficiale, infiltrazione che è diffusa alle aritenoidi. Non è possibile osservare le corde vocali data l'infiammazione dei tessuti circostanti. Le gengive sono arrossate e fungose, e facilmente sanguinanti. I denti non appaiono in generale cariati, ma qualcuno, specie fra gli incisivi, alla pressione è dondolante. Nulla di notevole a carico dell'apparato aditivo e visivo. — Esame delle urine (fatto in diversi periodi) negativo. Esame delle feci: rare uova di *Tricocephalus dispar*.

Fig. 2.

Esame del sangue: N. 4.150.000 di globuli rossi; globuli bianchi 5000; emoglobina 80 %; polinucleati neutrofili 47 %; eosinofili 14 %; mononucleati grandi 4,5 %; medi 15,5 %; piccoli 15 %; forme di passaggio 4 %.

Preparati fatti con prelevamento di materiale preso da diverse parti del palato molle e duro hanno dato risultato positivo pei parassiti di Leishman (fig. 3). Negative sono state le ricerche sulla mucosa nasale. I parassiti, molto rari, sono liberi o rinchiusi nei grandi mononucleati. Nella lesione e specialmente negli strati superficiali non erano rare le forme bacteriche di diverse specie. Siero-reazione di Wassermann: negativa.

Esame radiologico: L'esplorazione radiologica, eseguita dal prof. Palmieri, non ha fatto rilevare nulla di notevole a carico dello scheletro.

Biopsia: Dal palato molle si taglia un pezzettino di tessuto infiltrato del volume di un cece. Metà serve per inclusione, metà si tritura finemente in un mortaio con un po' di soluzione fisiologica e si inoculano due topolini bianchi nel peritoneo, uno sotto cute ed una scimmia (Cercopiteco) in due o tre punti della coscia destra. Si fanno numerosi preparati di sangue periferico del ma-

lato in strisci ed in goccia spessa. In una goccia spessa si vede un parassita ovale con nucleo e blefaroplasto che morfologicamente ha tutto l'aspetto di un parassita di Leishman-Donovan (fig. 4).

Decorso della malattia e diario. — Nei primi giorni di permanenza in Clinica il P. si è lamentato di difficoltà nel respiro e specialmente nella deglutizione. Era costretto a deglutire a poco per volta con boli alimentari molto piccoli ed inoltre il cibo stesso gli procurava forte bruciore al palato.

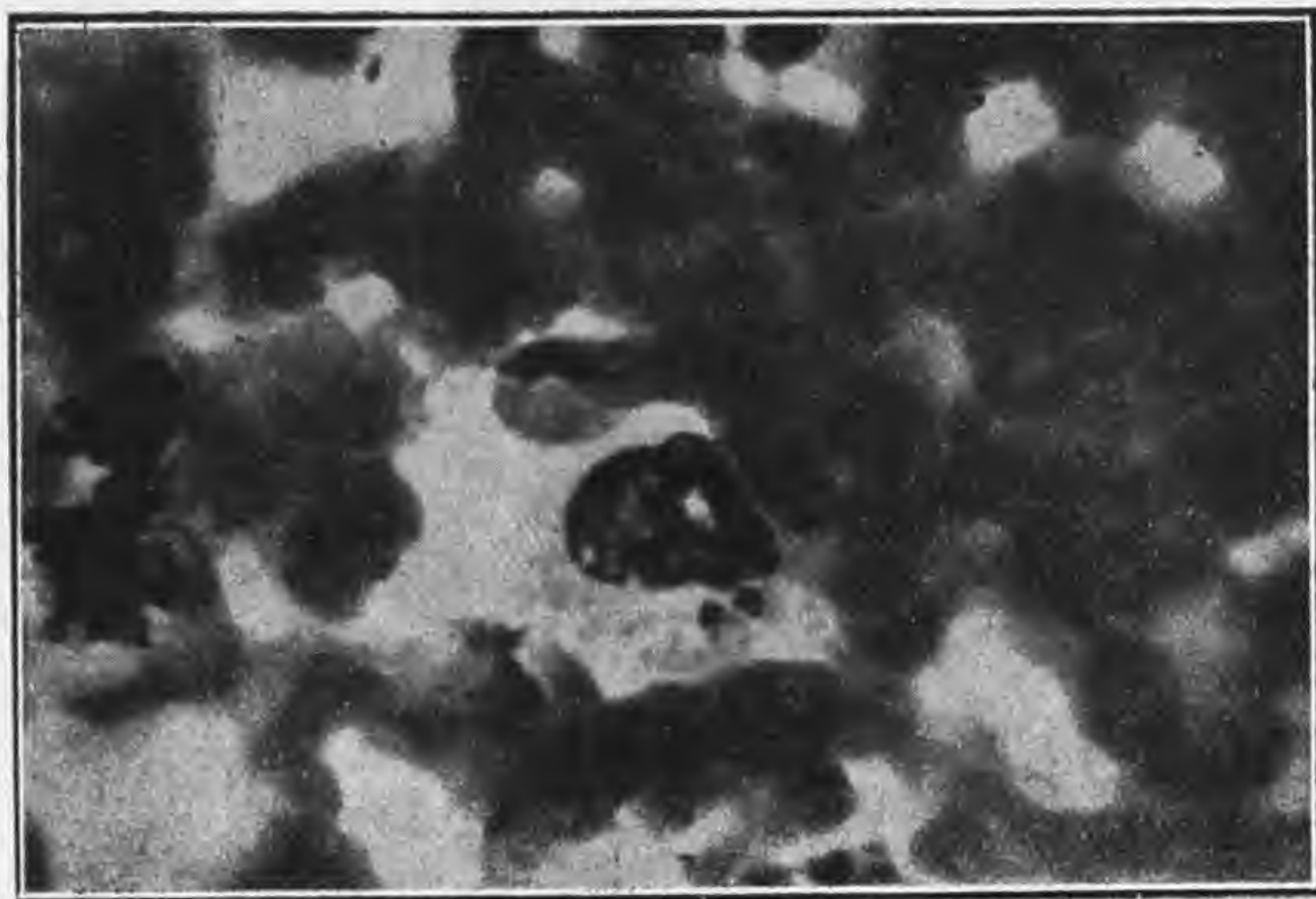



Fig. 3.

La tosse che aveva già al suo ingresso in Clinica, tosse secca e stizzosa specialmente di notte, andò aumentando tanto che il P. non poteva dormire.

Una volta fatta diagnosi di Leishmaniosi delle mucose, al microscopio, fu incominciata la cura, dato anche il fatto che le lesioni gravi delle mucose po-

Fig. 4.

tevano, col progredire, mettere in pericolo la vita del P. Fu deciso di fare una energica cura endovenosa di tartaro stibiato e di agire localmente colla Röntgen-terapia (il dott. Possati gentilmente fece le applicazioni).

Fu adoperato soluzione di tartaro stibiato all'1 % in soluzione fisiologica che fu distribuita in fiale di 5 e 10 cmc.

Il 22 giugno fu iniziata la prima iniezione endovenosa di 5 cmc. nella vena del braccio che non diede luogo al minimo disturbo. Dal 22 al 1° luglio furono fatte, tranne che il 27, le iniezioni quotidianamente, i primi quattro giorni di 5 e gli altri di 10 cmc., che furono continuate a periodi alterni fino al

periodo di tempo, in generale abbastanza lungo, dalle lesioni cutanee, ci si è più volte domandato dove rimanga il parassita in questo periodo di tempo, in cui l'individuo in generale è in completo benessere, e per quali vie esso si propaga.

Rarissimamente è stato descritto il Kala-azar contemporaneamente alla leishmaniosi della cute ed anche il malato nostro non presenta assolutamente nulla a carico degli organi ematopoietici.

D'altra parte noi abbiamo che il paziente succitato si è ammalato in Italia, dopo un periodo di tempo abbastanza lungo dalla guarigione delle lesioni cutanee. Durante quell'intervallo egli era in completo benessere.

Logicamente quindi si dovrebbe pensare, almeno in qualche caso e nel nostro ne abbiamo la prova, che dei parassiti, sia pure rari, provenienti dalle lesioni cutanee rimangono latenti nell'organismo e forse in circolo e ad un dato momento per una causa qualsiasi che a noi sfugge si localizzino specialmente nella mucosa del naso e di qui si propaghino a quella del faringe, del palato, ecc. È noto per altri casi cronici da noi studiati che la mucosa nasale ed in generale quella buccofaringo-laringea è la sede di elezione della fase ultima della lesione data dalla Leishmaniosi americana. Certamente, benchè la cosa sia stata già fatta e più volte, occorrerà insistere molto sulla eventuale presenza in circolo di parassiti di Leishman nelle Leishmaniosi americane specialmente dopo che i pazienti non presentano più lesioni cutanee.

Quanto alla trasmissione della malattia, nel nostro caso non possiamo dire nulla di preciso e quanto alla cura, oltre alla Röntgen-terapia locale, si è dimostrato di grandissima efficacia il tartaro stibiato per via endovenosa che deve essere dato in dose la più elevata possibile e continuata per un lungo periodo di tempo fino ad una dose totale di gr. 1,5 o 2 e più di sostanza medicamentosa. Il malato, che ha bene tollerato la cura, subito ne ha avuto un miglioramento tale da ritenersi guarito. Le lesioni anatomiche sono regredite ed in gran parte scomparse. Il malato è cresciuto di peso, la crasi sanguigna è ritornata al normale.

Notizie ultime ricevute dal paziente, che dà tempo è ritornato al paese nativo, ci confermano le ottime sue condizioni.

Un'altra considerazione ci suggerisce il caso attuale e cioè la necessità che i nostri emigrati al Brasile siano meglio tutelati dal lato medico-igienico, cosa del resto già messa in evidenza ultimamente da persone recatesi nel paese.

Tanto il paziente attuale come altri che ebbi a vedere anni fa, provenienti entrambi dal Brasile, hanno asserito che numerosi compatriotti affetti da Leishmaniosi si trovano nelle località da dove essi provenivano. Orbene parte di questi ritornano in Italia o già malati o quivi si ammalano. Essi sfuggono al medico oppure, se curati, non lo sono convenientemente perchè pochi sono i medici che conoscano la malattia. Ed è noto per esperienza che solo il tartaro stibiato può portare la guarigione.

(Consegnato in redazione il 6 ottobre 1925).

III.

CLINICA NEUROPSICHIATRICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA.
Direttore: G. MINGAZZINI.

Le sostanze riducenti del liquor ed il loro rapporto con quelle riducenti del sangue nelle malattie nervose e mentali.

Dott.ssa CLARA FORTI.

L'esistenza di una sostanza riducente nel liquido cerebro-spinale, è nota fin dai tempi di Cl. Bernard che parlò di uno zucchero.

Bussy e Deschamps trovarono una sostanza riducente nel liquor normale del cavallo, del cane e in un campione ottenuto dall'orecchio di un uomo che aveva subìto una frattura della base del cranio; mai però riuscirono ad ottenerne la fermentazione alcoolica. Turner pensò che potesse trattarsi non di un idrato di carbonio, ma di qualche derivato dell'albumina. Halliburton pensò alla pirocatechina.

Nawratzki esaminando il liquor dei vitelli e poi quello umano in notevole concentrazione dimostrò la presenza di glucosio, i suoi risultati confermati da Panzer e Zdareck furono contraddetti da Thompson, Hill e Halliburton.

Il primo che dimostrò in modo esauriente che la sostanza riduttrice è rappresentata, almeno in massima parte da glucosio, fu Rossi, il quale oltre alla fermentazione alcoolica di pochi cmc. di liquido potè ottenere con la prova della fenilidrazina abbondanti cristalli di un osazone che presenta i caratteri microscopici di quello del glucosio e che fonde a 204°-205° C.

De Buck, Zambelli, Clemènceau de la Loquèrie, Lannois, Sabrazès ed altri, confermarono i suoi risultati; solo Dubos ritiene che la sostanza riducente sia rappresentata da basi xantiniche. Mestrezat pensa che accanto al glucosio vi sia talvolta, ma non costantemente, un'altra sostanza riduttrice di natura non ancora ben determinata.

Da principio la mancanza di metodi che permettessero determinazioni esatte di piccole quantità di zuccheri fece sì che i varii AA. si limitassero ad osservarne la presenza costante in condizioni normali.

Cominciarono poi le determinazioni quantitative e già i primi ricercatori (Deniges e Sabrazes, Comba, Sicard e Rousseau Langwelt, ecc.), osservarono che vi è aumento dello zucchero nel liquor dei diabetici e diminuzione in quello degli individui affetti da processi acuti delle meningi.

Anche Mestrezat trovò ipoglicorachia in tutte le meningiti acute; nella meningite tbc. ebbe una media di 0.21 ‰, nelle cerebro spinali epidemiche ottenne valori oscillanti fra 0.15-0.30. Si avrebbe invece iperglicorachia nelle affezioni croniche e subacute del sistema nervoso centrale, nei tumori cerebrali, nella poliomielite, nella sclerosi laterale amiotrofica, nella siringomielia; e talvolta anche nella tabe e nella lues nervosa.

Sicard e Rousseau Langwelt in una meningite da stafilococco hanno trovato 0.12 ‰ di glucosio.

Kopetzky non rinvenne zucchero in alcun caso di meningite. Le sue ricerche sono confermate da quelle di Conal e di Hopkins. Schloss nella meningite tbc. riscontrò talvolta assenza di glucosio, altre volte ipoglicorachia. Levinson e Strouse constatarono nella meningite tubercolare talvolta l'assenza completa di zucchero, altre volte glicorachia normale o anche aumentata; nella meningite da pneumococco la ricerca fu sempre negativa ed altrettanto risultò in tre pazienti affetti da meningite da meningococco, in altri due colpiti da questa ultima malattia la percentuale oscillava tra gr. 0.024 e gr. 0.028 %.

Nei luetici gli autori affermano di non aver trovato alcuna alterazione del tasso del glucosio; i valori da loro ottenuti sono però notevolmente oscillanti da gr. 0.049 a gr. 0.140 %.

Importanti sono le ricerche di Guy Laroche: egli confermò la presenza di una iperglicorachia nei tumori cerebrali e in certe forme di diabete e di una ipoglicorachia nelle meningiti acute, nelle quali mise in rilievo il fatto importante che la scomparsa totale dello zucchero si ha quasi sempre quando il liquor è torbido, mentre quando per la beniguità dell'infezione o per la data troppo recente il liquor conserva un aspetto chiaro, il tasso del glucosio è soltanto diminuito. Nella meningite tubercolare si avrebbe, secondo lui, reazione dello zucchero positiva o negativa a seconda della gravità del processo morboso. La diminuzione delle sostanze riducenti sarebbe dunque proporzionale al grado di infezione microbica e la loro ricomparsa rappresenterebbe nella meningite un segno prognostico favorevole.

Negli stati di meningismo il Guy-Laroche trovò quantità di zucchero normali o anche aumentate (0.80 e fino oltre 1 gr. ‰). Una iperglicorachia riscontrò nella rabbia e talvolta nella encefalite epidemica.

Weil in pazienti affetti da lesioni del sistema nervoso periferico (nevralgia o nevrite sciatica, sciatica radicolare, radicolite cervicale o lombo-sacrale, plessite brachiale o zona) trovò iperglicorachia, ma incostante. Mise in rilievo l'importanza del dosaggio dello zucchero per la diagnosi di commozione nervosa, in cui spesso il liquido cerebro-spinale non mostra alcuna alterazione all'infuori di una iperglicorachia. L'A. ritiene che la determinazione del glucosio possa valere anche a differenziare le crisi convulsive isteriche della vera epilessia in quanto nella isteria i valori del contenuto in glucosio sarebbero sempre normali, mentre negli epilettici sarebbero aumentati.

Nei pazienti affetti da nevrosi funzionali, il contenuto in sostanze riducenti del liquor non sarebbe, secondo il Weil, mai alterato per cui il loro aumento o la loro diminuzione varrebbe ad affermare l'organicità della lesione. Nella meningite tbc. l'A. ritiene che la ipoglicorachia sia sempre meno accentuata che nella meningite cerebro spinale; in quest'ultima però avrebbe trovato un aumento dello zucchero al principio ed alla fine della malattia.

Kahler confermò la forte diminuzione fino alla scomparsa del glucosio nelle varie forme di meningiti acute, trovò invece valori normali nella lues spinale, nella tabe dorsale, nei tumori del midollo spinale, nella poliomielite

anteriore, nella sclerosi multipla, nella paralisi spinale spastica, nell'atrofia muscolare progressiva, nell'arterio-sclerosi cerebrale, e nella nevrastenia.

L'iperglicorachia, osservata da Economo nell'encefalite epidemica, fu confermata da Netter, da Laport e Rouzaud, da Marie e Mestrezat, da Dopter e da Coope; Boveri, però, su 7 casi esaminati trovò iperglicorachia soltanto in 2, in altri 4 il valore ottenuto era normale e in 1 diminuito; Stevenson in 4 casi trovava una media di 60 mgr. Maugeri non ha osservato modificazioni del contenuto in glucosio nell'encefalite, ha trovato invece iperglicorachia in un caso di meningo-mielite luetica ed in uno di nefrite cronica con uremia in cui la glicemia era normale.

Alpers, Campbell e Prentiss affermano che l'aumento dello zucchero nel liquor degli encefalitici esiste nella maggior parte dei casi, ma non sempre.

Nei postumi di encefalite Ferraro ha trovato talvolta aumento del tasso del glucosio, talvolta valori normali, solo 2 volte su 20 casi esaminati trovò valori inferiori alla media (0.26-0.28 p. mille). I suoi dati non concordano con quelli di Sicard che sostiene una scomparsa della iperglicorachia nei postumi di encefalite.

Nell'epilessia Ferraro trova che in 4 su 5 casi il contenuto in sostanze riducenti del liquor oscilla entro limiti fisiologici, nelle neoplasie endocraniche e midollari, in 2 casi di alcoolismo e in uno di morbo di Parkinson vi era iperglicorachia. In 2 di tabe e in 2 di emiplegia luetica ebbe una volta aumento, una volta diminuzione del tasso dello zucchero. In 1 di leptomeningite luetica la glicorachia era normale. La maggior parte degli AA. hanno osservato in questo processo morboso iperglicorachia come regola, ipo come eccezione. Diminuzione incostante del glucosio ha riscontrato nella lues cerebri, nella lues cerebro-spinalis e nella demenza paralitica. Scott Williamson nella paralisi progressiva aveva trovato addirittura assenza della sostanza riducente, mentre Mestrezat afferma che nelle forme non curate lo zucchero del liquor è aumentato; la sua affermazione, che concorda coi risultati di Mott e di Kaplan, non è però confermata da Rieger e Salomon, da Biach Kerl e Kabler. Alpers e i suoi collaboratori nella paralisi progressiva non sottoposta ad alcun trattamento hanno ottenuto valori compresi fra 40 e 90 mgr. p. mille di glucosio, cioè oscillanti da una ipo- ad una iperglicorachia, ed hanno affermato che i valori ottenuti nella demenza paralitica curata, sono inferiori a quelli ottenuti nella stessa malattia quando non viene sottoposta ad alcun trattamento.

Nella dementia praecox, nelle psicosi maniaco-depressive, nell'imbecillità, i valori dati da Weston e da Alpers, Campbell e Prentiss oscillerebbero entro limiti fisiologici; solo in 2 casi di dementia praecox questi ultimi autori avrebbero riscontrato un aumento delle sostanze riducenti.

Targowla ha osservato un eccesso del glucosio del liquor, in confronto a quello del sangue, nelle psicosi acute in genere, e negli episodi acuti di psicosi croniche.

Da questo esame della letteratura si inferisce come per molti processi morbosi le ricerche siano ancora troppo scarse o i risultati troppo discordi tra loro per poter trarre conclusioni definitive sulle modificazioni quantitative su-

bite dal glucosio del liquor. Ecco perchè ho creduto opportuno occuparmi dell'argomento.

Ho usato nelle mie ricerche il nuovo micrometodo di Bang, basato sulla riduzione che si determina in un liquido cupro-alcalino aggiungendovi glucosio e riscaldando. Poichè il liquido cupro-alcalino contiene contemporaneamente jodato di potassio, acidificando dopo il riscaldamento viene a mettersi in libertà acido jodico che ossida rapidamente l'ossido ramoso, formatosi durante il riscaldamento dall'ossido rameico per l'azione riducente dello zucchero. Dalla determinazione della quantità di acido jodico che non prende parte alla reazione si deduce il contenuto in glucosio del liquido esaminato.

Il nuovo micrometodo di Bang come metodo volumetrico è senz'altro da preferirsi ai numerosi metodi colorimetrici proposti (Mestrezat, Lewis e Benedict, Folin e Wu, ecc.) in cui sono facili le variazioni nella lettura della reazione da operatore a operatore, e che specialmente in condizioni patologiche possono dare cifre eccessivamente elevate determinando anche altre sostanze oltre quelle riducenti. D'altra parte la quantità minima di liquor necessaria nelle singole determinazioni permette di non trascurare tutte le altre ricerche che si sogliono fare sul liquido cerebro-spinale.

Per la descrizione della tecnica rimando alla nota fatta dalla Dr.ssa Fonda (ved. letteratura) sulla determinazione della glicemia nel sangue. Per il liquor si procede in modo identico. Richiamo solo l'attenzione sulla necessità di curare assai il tempo del riscaldamento per evitare una ebollizione tumultuosa e non rischiare, d'altra parte, che arrestandosi in qualche momento la ebollizione, il liquido contenuto nell'Erlenmeyer risalga nel tubo che porta il vapore di acqua. Del resto il metodo è di facile esecuzione e purchè si adoprino nell'allestimento delle soluzioni prodotti chimici puri i risultati che si ottengono sono assai precisi.

Prima di riferire i miei risultati credo utile richiamare l'attenzione sui valori dati per la glicorachia normale.

I vari AA. non sono su questo punto sempre concordi anche perchè diversi sono stati i metodi usati da ciascuno di loro.

Weil ritiene anormale un tasso di glucosio inferiore a 0.40 o superiore a 0.60 ‰: Neisser pure ammette come normale una glicorachia di 0.50 ‰; Borberg (metodo di Bang) di 0.65 ‰; Coope (metodo di Folin e Wu) di 0.50 ‰.

Mestrezat scegliendo 10 ammalati chirurgici che si potevano considerare in condizioni vicine alle fisiologiche ha insistito sulla fissità relativa della glicorachia negli individui sani: essa non oscillerebbe che entro limiti di 10 cgr. per litro; le cifre da lui ottenute si aggruppano attorno a 0.59-0.60 gr. ‰ con valori estremi di 0.55-0.65 ‰.

I miei risultati concordano pienamente con questa affermazione; nei liquor in cui si sa che il tasso delle sostanze riducenti rimane normale ho trovato sempre un tenore in glucosio oscillante fra 0.55 e 0.65 ‰; ed anche l'esame dei liquidi in cui esistono alterazioni bene accertate mi porta a concludere per l'esistenza di una glicorachia normale notevolmente fissa. Espongo nelle seguenti tabelle i risultati da me ottenuti nell'esame di 73 liquors in 68 pazienti.

N.	Diagnosi	Osservazioni	Sostanze riducenti	Aspetto	Albumina totale	R. Pandy	Leucociti	R. Mastice (1)
1	Meningite purulenta	—	0.32	torbido	1.00	++++	Forte polinucleosi	12211
2	Meningite tbc.	—	0.50	limpido incolore	0.50	+++	Forte linfocitosi	001200
3	Meningite basale luetica	—	0.57	»	0.30	+	Forte linfocitosi	002100
4	Meningite basale luetica	—	0.43	»	0.35	+	Forte linfocitosi	112200
5	Idiozia con idrocefalo	—	0.46	»	0.20	—	Normali	Negativa
6	Meningite sierosa	—	1.00	»	0.20	—	Normali	Negativa
7	Meningite sierosa	—	0.80	»	0.10	—	Normali	Negativa
8	Meningite sierosa	—	0.79	»	0.20	—	Normali	Negativa
9	Meningite sierosa	—	0.72	»	0.20	—	Normali	Negativa
10	Encefalite epidemica	—	0.71	»	0.20	—	Normali	Negativa
11	Encefalite epidemica	I) PL. all'inizio del processo morboso	0.82	»	0.20	—	Modica linfocitosi	Subpositiva a 1:2
		II) PL. praticata quando i sintomi erano in via di regressione	0.79	»	0.20	—	Normali	Negativa
12	Encefalite epidemica	I) PL. all'inizio del processo morboso	1.00	»	0.30	—	Lieve ipercitosi	Subpositiva a 1:2
		II) PL. praticata quando i sintomi erano in via di regressione	0.80	»	0.20	—	Normali	Negativa
13	Esiti di encefalite epidemica	—	0.65	»	0.[illegible]0	—	Normali	Negativa
14	Esiti di encefalite epidemica	—	0.60	»	0.20	—	Normali	Negativa
15	Tumor sellae	—	0.96		0.60	+++	Modica ipercitosi	012210
16	Tumore del temporale	(Autopsia)	0.68	»	0.70	+	Lieve ipercitosi	010000
17	Gomma cerebrale	—	0.93	»	0.20	—	Normali	Negativa

(1) Eseguita col metodo di Goebel. Per la letteratura in proposito ved. Pisani, « La reaz. del mastice sul liquor », Policlinico, Sez. Med., 1923. — « Le reazioni del liquor nella sclerosi a piastre », Ibid., 1923. — « Nuova teoria sul mecc. di produz. delle reaz. colloidali del liq. cefalo-rachidiano », Ibid., 1923. — « Importanza del rapp. fra le albumine del « liquor » e l'intensità di flocculaz. nella reaz. del mastice », Il Cervello, 1923.

N.	Diagnosi	Osservazioni	Sostanze riducenti	Aspetto	Albumina totale	R. Pandy	Leucociti	R. Mastice
18	Tubercolo solitario della base . .	—	0.78	limpido incoloro	—	..	—	—
19	Sclerosi del nucleo lenticolare .	—	0.68	»	0.10	—	Normali	Negativa
20	Malacia del lenticolare	—	0.82	»	0.25	+	Lieve ipercitosi	100000
21	Malacia lenticolare sinistro e capsulare destra.	—	0.85	»	0.20	—	Normali	Negativa
22	Tabe	—	0.78	»	0.25	+	Modica ipercitosi	Subpositiva a 1:2
23	Tabe	—	0.67	»	0.35	+	Lieve ipercitosi	020000
24	Tabe	—	0.90	»	0.30	+	Lieve ipercitosi	Subpositiva a 1:2
25	Nevrite luetica	—	0.68	»	0.20	—	Normali	Negativa
26	Radiculitis luetica	—	0.67	»	0.30	+++	Forte ipercitosi	112000
27	Neurite ottica in luetico	—	0.61	»	0.20	—	Normali	Negativa
28	Radiculitis dorsalis luetica . . .	—	0.55	»	0.35	+	Modica ipercitosi	001100
29	Epilessia essenziale	—	0.79	»	0.20	—	Normali	Negativa
30	Epilessia essenziale	—	0.89	»	0.20	—	Normali	Negativa
31	Epilessia (esiti di paralisi cerebrale infantile).	—	0.84		0.30	—	Normali	Negativa
32	Epilessia (esiti di paralisi cerebrale infantile).	—	0.61	»	0.30	—	Normali	Negativa
33	Demenza paralitica	Non curata	0.85	»	0.60	+++	Forte ipercitosi	222100
34	Demenza paralitica	Non curata	0.82	»	0.60	+++	Forte ipercitosi	333321
35	Demenza paralitica	Non curata	0.50	»	0.40	++	Forte ipercitosi	332110

N.	Diagnosi	Osservazioni	Sostanze riducenti	Aspetto	Albumina totale	R. Pandy	Leucociti	R. Mastice
36	Demenza paralitica	Non curata	0.78	limpido incolore	0.40	++	Forte ipercitosi	332100
37	Demenza paralitica	Non curata	0.63	»	0.30	+	Forte ipercitosi	132000
38	Demenza paralitica	Non curata	0.17	»	0.50	++	Forte ipercitosi	331100
39	Demenza paralitica	Non curata	0.64	»	0.50	+++	Forte ipercitosi	333311
40	Demenza paralitica	Non curata	0.46	»	0.55	+++	Forte ipercitosi	333221
41	Demenza paralitica	Non curata	0.50	»	0.45	++	Forte ipercitosi	332110
42	Demenza paralitica	Non curata	0.38	»	0.70	+	-	—
43	Demenza paralitica	Curata	0.68	»	0.20	+++	Modica ipercitosi	211000
44	Demenza paralitica	Non ancora curata	0.40	»	0.20	+++	Forte ipercitosi	333311
		Dopo la cura con inoculazione di sangue malarico	0.82	»	0.25	+++	Modica ipercitosi	121100
45	Demenza paralitica	Non ancora curata	0.68	»	0.35	+++	Forte ipercitosi	333100
		Dopo inoculazione di sangue malarico	0.71	»	0.20	++	Modica ipercitosi	221000
46	Demenza paralitica	Non curata	0.36	»	0.40	+++	Forte ipercitosi	332100
		Dopo inoculazione di sangue malarico e cura salvarsanica	0.43	»	0.20	++	Forte ipercitosi	221000
47	Demenza paralitica	Non curata	0.57	»	0.30	+	Modica ipercitosi	211000
		Dopo inoculazione di sangue malarico	0.65	»	0.10	+	Normali	Subpositiva a 1:2
48	Demenza paralitica	Non curata	0.57	»	0.70	+++	Forte ipercitosi	122210
		Dopo inoculazione di sangue malarico	0.67	»	0.45	+	Modica ipercitosi	011000
49	Demenza paralitica	Curato con inoculazione di sangue malarico	0.78	»	0.10	++	Modica ipercitosi	Subpositiva a 1:2

N.	Diagnosi	Osservazioni	Sostanze riducenti	Aspetto	Albumina totale	R. Pandy	Leucociti	R. Mastice
50	Sclerosi a piastre	—	0.65	limpido incolore	0.40	+	Lieve linfocitosi	Lieve subpositività a 1:2
51	Sclerosi a piastre	—	0.64	»	0.30	—	Normali	Lieve subpositività a 1:2
52	Sclerosi a piastre	—	0.64	»	0.30	—	Normali	Negativa
53	Sclerosi combinata	—	0.55	»	0.20	—	Normali	Negativa
54	Alcoolismo cronico	—	0.57	»	0.15	—	Normali	Negativa
55	Alcoolismo acuto	—	0.64	»	0.10	—	Normali	Negativa
56	Isteria	—	0.57	»	0.20	—	Normali	Negativa
57	Isteria	—	0.65	»	0.20	—	Normali	Negativa
58	Isteria	—	0.57	»	0.20	—	Normali	Negativa
59	Isteria	—	0.55	»	0.15	—	Normali	Negativa
60	Nevrosi ipocondriaca	—	0.64	»	0.20	—	Normali	Negativa
61	Nevralgia del trigemino	—	0.60	»	0.10	—	Normali	Negativa
62	Morbo di Parkinson	—	0.64	»	0.20	—	Normali	Negativa
63	Tumore midollare	—	0.56	»	0.70	+	Normali	Curva a tipo meningitico
64	Tumore midollare	—	0.82	»	2.00	flocculazione	Forte leucocitosi	001221
65	Lues cerebri	—	0.43	»	0.45	++	Forte linfocitosi	012200
66	Cefalea abituale	—	0.65	»	0.25	—	Normali	Negativa
67	Atrofia discendente bilaterale dei n. ottici.	. .	0.55	»	0.15	—	Normali	Negativa
68	Ascesso cerebrale (operato) . . .	—	0.64	»	0.35	+	Lieve ipercitosi	010000

Abbiamo visto come tutti gli autori abbiano concordemente osservato una ipoglicorachia più o meno notevole nei processi acuti delle meningi; anch'io in un caso di meningite purulenta ho trovato che il tenore in sostanze riducenti del liquor si riduceva a 0.32 ‰; in uno di meningite tubercolare all'inizio, la diminuzione era meno accentuata. Ipoglicorachia riscontrai talvolta anche nei processi cronici delle meningi, così era evidente in un caso di idiozia con idrocefalo e in uno di meningite basale luetica, mentre in un altro paziente colpito da questo stesso processo morboso il tasso in glucosio rimaneva normale. Aumentato lo trovai in quattro casi di meningite sierosa. Questo mio reperto non concorderebbe in apparenza coi dati di Levinson e di Strouse che avrebbero osservato sempre nei processi flogistici cronici delle meningi ipoglicorachia o valori normali; probabilmente però la contraddizione non è che apparente e dovuta al fatto che questi AA. considerano ancora come normale un tasso di gr. 1.40 ‰.

In tre encefalitici (enceph. epidemica) ricoverati in Clinica, ho riscontrato sempre con esami ripetuti un aumento delle sostanze riducenti del liquor, in un paziente in cui l'infezione ebbe un decorso più benigno il tasso era di 0.71, in altri due in cui si manifestarono sintomi più gravi trovai valori di 0.82 ed 1 ad una prima puntura lombare praticata nei primi giorni di malattia; e rispettivamente di 0.79 e 0.80, ad un secondo esame eseguito quando già i sintomi erano in via di regressione; il secondo di questi pazienti era stato curato con applicazione di raggi X.

Negli esiti di encefalite epid. ho trovato valori normali.

Iperglicorachia ho constatato sempre nelle neoplasie endocraniche: in un caso di tumore della sella turcica raggiungeva 0.96 ‰, in uno di gomma cerebrale 0.93, in uno di tubercolo solitario della base 0.78 ‰; in uno di tumore del temporale era invece meno accentuata 0.68 ‰.

Aumento del tenore in glucosio vi era ancora in due casi di malacia cerebrale (0.82, 0.85); in uno di sclerosi del nucleo lenticolare, in tre di tabe 0.67, 0.78 e 0.90 e in uno di radicolite luetica, mentre in altri due pazienti affetti da neuriti periferiche di origine luetica il tasso dello zucchero rimaneva nei limiti fisiologici.

Nell'epilessia ho trovato in due pazienti aumento della glicorachia (0.79-0.84), nell'altro glicorachia normale (0.61): anche in quest'ultimo caso però il rapporto emo-meningeo era elevato cioè, pur non esistendo iperglicorachia in senso assoluto, le sostanze riducenti del liquor erano aumentate in confronto a quelle del sangue; si deve anche notare che il paziente aveva avuto un accesso il giorno precedente la puntura.

Maggior quantità di osservazioni ho potuto praticare nella demenza paralitica, molti individui colpiti da questa affezione sono stati ricoverati quest'anno in Clinica e molti sono stati curati con iniezioni di sangue malarico seguìta o no dalla cura salvarsanica. La puntura fu sempre praticata nei periodi in cui il paziente era apirettico per evitare alterazioni del liquor che potessero essere attribuite al processo febbrile.

Dall'esame di 17 casi debbo concludere che nella paralisi progressiva si trova talvolta aumento, talvolta diminuzione delle sostanze riducenti, e talvolta infine glicorachia normale; questi risultati spiegherebbero i dati discordanti ottenuti dai varii autori.

In 4 paralitici trattati con inoculazione di sangue malarico ebbi la possibilità di esaminare il liquor prima e dopo la cura; nell'esame fatto dopo il trattamento il tenore in sostanze riducenti era sempre aumentato; le oscillazioni dello zucchero del liquor si accompagnavano con corrispondenti oscillazioni dello zucchero del sangue, tanto che il fattore emo-meningeo rimaneva normale. È probabile che l'aumento del contenuto in glucosio, che era d'altra parte di poca entità, fosse da mettersi in rapporto con l'infezione malarica.

Glicorachia normale ho trovato nella sclerosi a piastre, nella sclerosi combinata, nell'alcoolismo, sia acuto che cronico, nell'isteria, in un caso di nevrosi ipocondriaca, in uno di nevralgia del trigemino, in uno di morbo di Parkinson. In un paziente affetto da tumore del midollo il tasso delle sostanze riducenti rimaneva nei limiti fisiologici, mentre in un altro era aumentato.

*
* *

Di grande aiuto per interpretare il significato della glicorachia nei vari processi morbosi è la determinazione contemporanea della glicemia.

Lo studio dei rapporti che intercedono fra le sostanze riducenti del liquor e quelle del sangue è importante sia per la patologia che per la fisiologia. Tali rapporti sono stati infatti ricercati non solo per spiegare la patogenesi dei vari casi di iper- e di ipoglicorachia o per portare un nuovo elemento di diagnosi, ma anche con lo scopo di risolvere la questione così complessa della formazione del liquor.

La maggior parte degli AA. ritiene che il liquido cerebro-spinale sia formato dalla secrezione attiva di alcuni strati di cellule, sopratutto dalle cellule dello strato epiteliale dei plessi coroidei, ma altri affermano che tutti i fatti che a prima vista appoggiano la teoria della secrezione possano essere spiegati in modo meccanico. Secondo questi AA. se il liquor segue nella sua composizione chimica le oscillazioni della composizione del sangue, si può pensare che venga formato per un semplice processo di dialisi e di ultrafiltrazione.

Nel 1921 Hamburger comunicava alcune interessanti ricerche dei suoi allievi de Haan e van Creveld i quali partendo dall'osservazione fatta da uno di loro, che cioè nel processo di ultrafiltrazione del siero una notevole parte della sostanza che determina la riduzione non passa attraverso il filtro, hanno cercato di vedere, sperimentando sui conigli, se la differenza del contenuto in sostanze riducenti del sangue e del liquor corrispondesse alla parte di zucchero del siero che non ultrafiltra. In realtà hanno trovato che la differenza del tasso in sostanze riducenti fra il plasma sanguigno e il liquor è maggiore di quella che esiste fra il siero di sangue e l'ultrafiltrato.

Per spiegare questo scarso contenuto in sostanze riducenti del liquor, gli A.A. ritengono però che non sia necessario pensare ad un arresto attivo del glucosio per opera dei plessi coroidei, ne ricercano invece la causa in un rapido consumo di zucchero da parte dei tessuti cerebrali, consumo che determinerebbe una continua diffusione di glucosio dal liquido cerebro-spinale verso il punto di minore concentrazione.

Fra le prime ricerche fatte sull'uomo troviamo quelle di Hopkins, il quale osservava che nelle meningiti lo zucchero del sangue era molto aumentato e quello del liquor molto diminuito. Nel 1918 Derrien ricercando il rapporto $\frac{\text{L.C.S.}}{\text{sangue}}$ in un caso di glicosuria lo trovò eguale a 0.50.

Myers e Fine in 11 individui affetti da nefrite di diversa gravità trovarono valori eguali in media a 0.56; quasi sempre l'aumento o la diminuzione del contenuto in glucosio del liquor indicava una corrispondente variazione della percentuale in glucosio del sangue.

Paragonando poi il passaggio dal liquor al sangue del glucosio, dell'urea, della creatinina e dell'acido urico, hanno constatato che la permeabilità delle cellule che separano il sangue dal liquido cerebro-spinale per le varie sostanze corrisponde alla loro diversa solubilità in acqua ed apparentemente alla loro diffusibilità attraverso i vari tessuti e membrane. Queste osservazioni concorderebbero con l'opinione che il liquor sia un ultrafiltrato.

Weston esaminando 20 casi di demenza precoce, 10 di psicosi maniaco-depressiva, 20 di paralisi progressiva, 5 di epilessia, 9 di imbecillità trova che il rapporto $\frac{\text{L.C.S.}}{\text{sangue}}$ presenta in ogni stato morboso notevoli variazioni individuali: afferma però che in complesso non si allontana molto dal normale. La media dei valori da lui trovati è eguale a 0.58 nei casi di psicosi maniaco-depressiva, a 0.64 nei casi di epilessia, a 0.59 in quelli di imbecillità, a 0.53 in quelli di demenza paralitica, a 0.60 in quelli di « dementia praecox ».

Maugeri in un lavoro sullo zucchero del liquido cerebro-spinale riporta i valori della glicorachia di 17 individui affetti da processi morbosi diversi nei quali era stata determinata anche la glicemia. L'A. conclude che nei casi esaminati la glicorachia ha presentato sempre valori inferiori alla glicemia e che nel diabete mellito in cui vi è iperglicemia si trova anche iperglicorachia.

Mentre tutti gli AA. fin qui citati hanno affermato che il rapporto emomeningeo è inferiore all'unità, Polonowki e Duhot lo trovano eguale ad 1, ed attribuiscono al metodo usato la diversità dei risultati ottenuti; in quanto il metodo che essi hanno adoperato, a differenza di quelli usati dagli altri autori, escluderebbe dalla determinazione lo zucchero riduttore dei globuli e quello non ultrafiltrabile del plasma.

Anche Mestrezat afferma che lo zucchero del liquor in condizioni fisiologiche rappresenta la parte « liberamente diffusibile e dializzabile del plasma circolante, cioè la tensione dello zucchero disponibile per i tessuti ».

Varie determinazioni del rapporto emo-meningeo sono state fatte dal Servantie, ma egli non indica quali dei suoi soggetti si potessero considerare come fisicamente sani, nè caso per caso da quali malattie fossero affetti; dice soltanto che in due casi di diabete trovò il rapporto eguale a 0.56-0.57 e che nell'encefalite è aumentato 0.82-0.91. Quest'ultimo dato non concorda con le osservazioni fatte da Laport e Rouzaud che in 13 casi di encefalite epidemica hanno trovato sempre iperglicemia ed iperglicorachia con rapporto emo-meningeo normale.

Certo le ricerche sul fattore emo-meningeo sono ancora scarse, e i pochi osservatori che si sono occupati dell'argomento oltre ad avere adoprato quasi sempre metodi colorimetrici, che espongono facilmente ad errori, non indicano per lo più in quali condizioni ed in quale relazione di tempo fra loro furono prelevati il sangue ed il liquor. Ho creduto perciò utile riprendere l'argomento per portare un contributo a queste ricerche che potranno portare un nuovo elemento nello studio dei varii processi morbosi.

Non bisogna però dimenticare che i metodi basati sulla riduzione dei sali di mercurio e cuprici che sono quelli comunemente usati nelle determinazioni quantitative del glucosio, e forse i più esatti che finora si conoscano, non determinano in realtà il solo glucosio, ma danno invece risultati d'insieme del contenuto in sostanze riducenti.

Per il liquor abbiamo già visto come sia probabile che accanto al glucosio si trovi un'altra sostanza riduttrice di natura non ancora bene stabilita: nel sangue, poi, oltre al glucosio troviamo maltosio, tracce di pentosio, acido glicuronico, e probabilmente pure altre sostanze riducenti che a noi ancora sfuggono. Tali sostanze sono però in quantità piccole e le loro oscillazioni praticamente trascurabili.

Altra questione da ricordare nell'interpretazione del fattore emo-meningeo è quella sollevata da Lépine, della possibile esistenza, cioè, nel sangue di una riserva di idrati di carbonio non dosabile che previo speciale trattamento.

La presenza, però, ed il valore dello « zucchero combinato » sono ancora assai discussi ed alcuni AA. ritengono che il cosidetto « zucchero combinato » rappresenti soltanto il gruppo idrocarbonato proprio ad ogni molecola di albumina liberato in seguito ai processi di idrolisi adoperati nella determinazione. Date le incertezze che ancora regnano sulla questione, mi sono limitata allo studio dei rapporti fra il cosidetto « zucchero libero » del sangue e quello del liquor.

Le mie ricerche sono state eseguite prendendo il sangue e il liquor la mattina in pazienti che erano a digiuno dalla sera precedente.

I risultati ottenuti sono esposti nella seguente tabella:

Numero	Diagnosi	Osservazioni	Glicorachia	Glicemia	Rapporto emomeningeo
1	Meningite basale luetica	—	0.43	0.77	0.56
2	Meningite tbc.	All'inizio del processo morboso	0.50	1.15	0.43
3	Paraparesi spastica	—	0.61	1.07	0.57
4	Tumore midollare	—	0.56	1.10	0.50
5	Sindrome lenticolare acuta . . .	—	0.68	1.00	0.68
6	Malacia lenticolare S e capsula D. su base arterio-sclerotica.	—	0.85	1.28	0.66
7	Demenza paralitica	Curata con inoculazione di sangue malarico	0.67	1.00	0.67
8	Demenza paralitica	Curata con inoculazione di sangue malarico	0.78	1.21	0.64
9	Demenza paralitica	Curata con inoculazione di sangue malarico	0.50	0.82	0.60
10	Demenza paralitica	Curata con inoculazione di sangue malarico e con salvarsan	0.43	0.85	0.50
11	Demenza paralitica	Non sottoposta ancora al alcuna cura	0.68	1.07	0.63
12	Demenza paralitica	Non sottoposta ancora al alcuna cura	0.62	1.00	0.62
13	Demenza paralitica	Non sottoposta ancora al alcuna cura	0.64	1.07	0.60
14	Encefalite epidemica	—	0.71	1.07	0.66
15	Encefalite epidemica	—	0.80	1.50	0.58
16	Encefalite epidemica	—	0.79	1.10	0.72
17	Epilessia	—	0.84	1.10	0.76
18	Epilessia	—	0»61	0.79	0.77
19	Epilessia	—	0.82	1.05	0.78
20	Morbo di Parkinson	—	0.64	1.11	0.58
21	Isteria	—	0.57	1.04	0.55

Dalla precedente tabella si rileva come solo in un caso di meningite tubercolare iniziale il fattore emo-meningeo fosse inferiore a quello trovato da Derrien; in questo caso il valore assoluto della glicorachia era poco più basso del normale, mentre l'ipoglicorachia era notevole in rapporto alla glicemia presentata dal paziente. In un caso di meningite basale luetica, in uno di neurite ottica, in uno di tumore midollare, in un caso di morbo di Parkinson, in uno di isteria, il rapporto era di 0.50 o di poco se ne allontanava; i valori della glicorachia e della glicemia oscillavano entro limiti fisiologici, solo nel caso di meningite luetica accanto ad una glicemia normale esisteva ipoglicorachia.

Nella demenza paralitica i valori trovati non si allontanano molto dalla cifra data da Derrien, dappoichè alle variazioni delle sostanze riducenti del liquor si accompagnano quasi sempre variazioni corrispondenti della glicemia.

Nei tre pazienti affetti da encefalite epidemica il rapporto è stato una sola volta di 0.53, negli altri due casi all'aumento del glucosio del liquor non si accompagnava aumento dello zucchero del sangue.

Nell'epilessia ho trovato che era costantemente superiore alla norma: ciò fa ritenere che in questo processo morboso, per lo meno nei periodi che non succedono immediatamente agli attacchi, esista sempre una iperglicorachia che, se pure non si può rilevare col semplice esame del liquor può venir messa in evidenza con la contemporanea determinazione della glicemia: ciò vediamo appunto accadere nel caso 18°.

Nei due pazienti affetti da lesione acuta del lenticolare lo zucchero del liquor era aumentato, mentre quello del sangue rimaneva nei limiti fisiologici o di poco se ne allontanava; il fattore emo-meningeo era abbastanza più elevato di quello dato da Derrien; ma poichè la determinazione del fattore fu eseguita da questo A. in un solo soggetto, e poichè anche in molti casi in cui il rapporto emo-meningeo avrebbe dovuto essere presumibilmente normale i varii AA. trovarono valori superiori a 0,50, oserei avanzare l'ipotesi che anche negli individui sani il rapporto $\frac{\text{L.C.S.}}{\text{sangue}}$ possa presentare oscillazioni, e non è improbabile che la media dei valori sia un poco superiore a 0,50.

BIBLIOGRAFIA.

Alpers, Campbell a. Prentiss. *The Spinal Fluid Sugar.* Arch. of Neur. a. Psychiatry, 1924.

Bang. *Mikrometoden zur Blutuntersuchung.* Wiesbaden, 1922.

Bernard. Paris méd., 1920.

Blatteis a. Lederer. *An analysis of four hundred a. twenty six cerebrospinal fluids, ecc* The Journal of American Med. Assoc., 1913.

Borberg. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych., 1916.

Boveri. *Il liquido cefalo-rachidiano nella encefalite epidemica* Riv. di patol. nerv. e ment., 1920.

Conall. *A study of the cerebr. fluid in the infective diseases of the meninges.* Quart. J. Med., 1909.

Coppe. *The sugar content of the cerebr. fluid,* ecc. Ibid., 1912.

Derrien. *Chimisme hémo-ménigé.* Montpellier Méd., 1918.

Dopter. Bull. Acad. de Paris, 1920.

FINE a. MYERS. *The comparative Distribution of Urea, Creatin, uric Acid and Sugar in the Blood a. Spin. Fluid.* Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1914.
FONDA. *Sulla determinazione dello zucchero nel sangue.* I problemi della nutrizione, 1924.
FONTANEL et LEURIER. *Rémarques sur la glycorachie, etc.* C.-R. de la Soc. de Biologie, 1924, t. I.
FOSTER. *Hyperglicorrhachia in Epidemic Encephalitis.* Journ. Am. Med. Ass., 1921.
FREUDENTAL. *Spontaneus Entweichen von Cerebrospinalflussigkheit.* Archiv f. Pathol., Anatom. u. Phys., Bd 66.
GORUP et BESANEZ. Lehrbuch d. Phys. Chem., 1862.
GULEWITSCH. *Ein fall von Meningocele.* Zeitschr. f. Phys. Chemie, Bd. 29, 1900.
HAMMARSTEN. Lehrbuch d. Phys. Chemie, 1895.
HOPPE. *Ueber d. Chem. Zusammenstzung d. Cerebrospinalflussigkeit.* Virchow's Archiv, 1859.
HOPPE-SEILER. Lehrbuch d. Phys. Chemie, 1879.
HOPKINS. *The Sugar Content of the Spinal Fluid in Meningitis a. Other Diseases.* Am. Journ. Med. Sc., 1915.
KABLER. *The Sugar Content of the Spinal Fluid in Intern. Dis. a Nerv. Affect.* Wien. Klin. Woch., 1922.
KAHLER. *U. V. S. Zuckergehaltes in Z.* Wien. Klin. Woch., 1921.
KAPLAN. *The Laboratory Diff Between General Paresis a. Cerebrospinal Syphilis, etc.* Am. Journ. Insan., 1912.
KARPAS. *The Clin. Interpr. of the Sugar Cont. of the Blood a. Spinal Fluid, etc.* Ibid., 1912.
KOPEISKI. Zeitschr. f. Orenheik., 1913.
KRAUS a. CORNEILLE. *The Sugar Content of the Cerebro-Spinal Fluid, etc.* J. Lab. a. Clin. Med., 1916.
LAPORTE et ROUZAUD. *L'urée, le sucre, etc. dans le sang et le liquide céphalo-rachidien, etc.* C.-R. de la Soc. de Biologie, 1920.
LAROCHE a. PIGNOT. *The Sugar in the Spiral Fluid in Acute Meningitis.* Paris Méd., 1917.
LEOPOLD a. BERNHARD. *Studies on the Chem. of the Spinal Fluid of Children.* Am. Journ. Dis. Child., 1917.
LEVINSON. *Cerebrospin. Fluid.* Lancet, 1910.
MARIE a. MESTREZAT. Acad. de Méd. Paris, 1920.
MAUGERI. Il Policlinico, Sez. Medica, 1922.
MESTRÉZAT. *Le liquide céphalo-rachidien, etc.* Maloine, Paris, 1912.
ID. *Glicémie et glicorachie.* C.-R. de la Soc. de Biol., 1923, vol. II.
ID. *Glycorachie normale.* Ibid., 1924, vol. I.
NAWRATZKI. *Z. Kennt. d. Cerebroflüssigh.* Zeitschr. f. Physiol. Chemie, 1902.
NEISSER-LEWENDOWSKI. Hand. d. Neur., 1910.
NETTER. Bull. et Mém. Soc. méd. d. hôp de Paris, 1920.
PANZER. *Zur Kennt. d. Cerebrospinalflüssigkeit.* Wien. Klin. Woch., 1899.
PFLAUNDER. *Phys. u. Klin. ueber lumbal Punctionen in Kindern.* Beitr. z. Klin. Mediz. u. Chirurgie, 1897.
QUINKE. *Ueber lumbal Punction.* Berlin Klin. Woch., 1895.
RIEGER a. SOLOMON. *The Sugar in Spinal Fluid.* Boston M. a. S. J., 1916.
ROGER. *Le liquide céphalo-rachidien dans la syphilis nerveuse.* Presse méd., 1913.
ROSSI. *Contributo alla conoscenza della sostanza riducente contenuta nel liquido cefalo-rachidiano.* Gazzetta Medica Lombarda, 1903.
SERVANTIE. *Glycorachie et rapport hémo-meningé.* C.-R. de la Soc. de Biologie, 1923, v. II.
SCOTT W. *The cerebrospinal fluid in gener, paral. and the nervous lues.* Journ. of Mental Science, 1909.
STEVENSON. *A comparative study of the Sugar Content of the Spinal Fluid in Dis. of the Nervous System.* Arch. Neur. a. Psych., 1922.
STSCHERBAKOFF. *Zur Anal. Pathol. Flussigkheit.* Deut. Arch. f. Klin. Mediz., 1870.
TARGOWLA. L'Encéphale, 1925.
THABNIS et BARBÉ. *La constit. physico-chimique du liquide céphalo-rachidien des épileptiques.* Revue Neurol., 1913.
TURNER. *The Sugar in the Spinal Fluid.* British Med. Journ., 1918.
WEIL. Annales de Médecine, 1920.
WOLLENBERG. *Ein Fall of von Hirntum. mit. Abfluss von Cerebro-spinalflussigkeit durch die Nase.* Archiv f. Psych. u. Nervenkrank., 1899.
ZDAREK. Zeitschr. f. Physiol. Chem., 1902.

IV.

Clinica medica generale della R. Università di Bologna
diretta dal prof. G. Viola

Nuove osservazioni cliniche e nuovi rilievi di tecnica sulla R. F. nei sieri luetici.

Dott. Alessandro Dalla Volta, assistente.

Il materiale di studio, rappresentato da 1500 sieri umani raccolti in questi ultimi venti mesi nella « Sezione Sierologica » della Clinica Medica di Bologna, ed esaminati nei riguardi della così detta « reazione di flocculazione », proposta per la prima volta più che due anni or sono da Dalla Volta e Benedetti come metodo sierodiagnostico per la lue, offre oggi l'opportunità di segnalare nuove osservazioni e nuovi suggerimenti di ordine pratico e di svolgere qualche altra considerazione intorno al valore clinico della prova, dopo essere stata così sottoposta ad un nuovo periodo di esame.

I risultati ottenuti nel primo anno di ricerche, condotte in intima ed attiva collaborazione col Benedetti, sopra un gruppo cospicuo di sieri (complessivamente 1400), ci avevano indotti nella convinzione di possedere, nella nuova reazione, un mezzo di diagnosi biologica se non assolutamente, per lo meno grandemente specifico per la sifilide, il quale, per essersi dimostrato nei confronti con la R. di Wa. in una situazione di quasi completa concordanza, poteva aspirare di entrare in gruppo con le più attendibili ed accreditate prove flocculanti e precipitanti, di fronte alle quali avrebbe potuto riscuotere un titolo di preminenza, in ragione della sua grande semplicità di allestimento e della evidente chiarezza di lettura e di interpretazione.

Questi vantaggi e questi pregi possiamo attualmente sottolineare con maggiore autorità dappoichè è stato iniziato presso di noi uno studio comparativo fra la nostra e la « Trübungsreaktion » di Meinicke, dal quale emerge sin d'ora, malgrado le non numerose ricerche a tutt'oggi compiute, la maggiore determinatezza di valutazione dei risultati per la nostra, massime in quei casi in cui la R. di Wa. si esprime con inibizioni parziali dell'emolisi o con ritardi di una certa entità. Ma il contributo di gran lunga più importante che racchiude in sè questo nuovo gruppo di osservazioni va ricercato non solamente nella più ricca casistica di dati concordanti atti, a confermare e ad avvalorare i risultati precedentemente conseguiti, ma ancora in numerose ricerche di confronto fra la R. di Wa. e la R. F. dirette a stabilire in parallelo l'epoca di scomparsa di ciascuna delle due reazioni nei sieri di soggetti in corso di trattamento antiluetico. Una particolare attenzione si è avuto occasione inoltre di portare sopra alcune forme morbose che, in un certo momento, sembrano in grado di provocare modificazioni profonde delle condizioni fisico-chimiche del

complesso colloidale sierico, traducibili con parziali precipitazioni, intorno al significato delle quali possono sorgere legittimamente dubbi di qualche consistenza, tanto più se l'anamnesi non è in grado di fornire notizie chiarificanti.

Stabilire i limiti della specificità della reazione e determinare i criteri della sua applicabilità clinica è stato l'intendimento principale del nostro studio in tutto questo lungo periodo, al fine di offrire un mezzo diagnostico semplice, ma attendibile, capace di rappresentare un elemento di controllo al metodo di deviazione del complemento e nello stesso tempo un processo rapido e alla portata di tutti, per giudicare delle condizioni sierologiche dei luetici in cura o da qualche tempo trattati, lungi da noi la pretesa di voler suggerire la sostituzione della R. di Wa. che, eseguita e letta da un provetto sierologo, costituisce sempre il più sicuro ed il più prezioso ausilio allo studio clinico dei malati, mentre la reazione da noi raccomandata, per quanto affinata essa sia, rimane per sua natura, come tutti i metodi congeneri, piuttosto grossolana.

*
* *

Osservazioni sulla tecnica della reazione. — Per quanto conservata nei suoi punti fondamentali, all'esecuzione della reazione è stato apportato qualche lieve ritocco nell'intendimento di giovare alla lettura nei rari casi in cui il fenomeno di precipitazione non si dimostrasse in tutta la sua chiarezza.

Nella tecnica originale, riportata nei due lavori precedenti a questo (1), si consiglia di aggiungere all'antigene, previamente diluito in acqua bidistillata secondo il titolo, direttamente il siero da esaminare, dopo averlo inattivato a 56° per un quarto d'ora o mezz'ora, agitandoli poscia leggermente in modo da ottenere una miscela omogenea, che riesce più o meno intensamente opalina a seconda del siero impiegato. Le dosi dei due componenti la reazione sono rispettivamente indicate in ccm. 0.8 per l'antigene diluito e in ccm. 0.2 per il siero (intero ed inattivato). Dopo un soggiorno in termostato di 3-4 ore i tubi sono pronti per la lettura. Ora nella grande maggioranza dei casi questo procedimento tecnico si dimostra il più opportuno per ottenere risultati chiari e facilmente interpretabili: a reazione *positiva* si osserva la formazione in seno al liquido di fiocchetti biancastri, che rimangono a lungo in sospensione e che solo dopo qualche ora si raccolgono al fondo della provettina, lasciando il liquido sovrastante perfettamente limpido; a reazione *negativa*, non compaiono fiocchetti, nè grossi, nè fini ed il liquido conserva un aspetto torbidiccio ed omogeneo, come al momento in cui si è praticata la mescolanza fra siero ed antigene.

Ma con alcuni sieri, sulla cui provenienza avremo occasione di ritornare in appresso, o nel tempo massimo empiricamente da noi stabilito per lo svolgimento della reazione (3-4 ore), o più di sovente nelle ore successive (6-12), accade di ottenere, non una netta flocculazione, ma la formazione di una finissima sospensione di particelle minute, che conferiscono un aspetto pulverulento al liquido, aspetto che qualche volta si conserva immodificato ancora per

un certo tempo, ma che scompare per lo più, nel giro di poche ore, sedimentandosi al fondo del tubo ove conduce alla formazione di un tenue deposito che con lo scotimento si solleva in un filamento nubecolare, senza offrire alcuna traccia di granuli o di fiocchetti.

Di fronte a questi risultati, la cui interpretazione rimane evidentemente incerta e troppo affidata al criterio soggettivo, noi abbiamo istituito la consuetudine di ripetere la prova ricorrendo al seguente accorgimento: *praticare la reazione in due tempi*. E cioè: mentre da una parte si effettua la diluizione dell'antigene, secondo il titolo prestabilito e le consuete modalità altre volte indicate, dall'altra si diluisce anche il siero, previamente inattivato, con *acqua distillata e a parti uguali,* e si pone quindi in termostato per circa un'ora. Compiutasi questa prima fase « preparatoria » si mescolano le due emulsioni di antigene e siero nei seguenti rapporti: antigene 0.80 cmc., siero diluito 0.40 (è ovvio che la quantità assoluta dei due componenti rimane così invariata): si agita leggermente e dopo un soggiorno di 3-4 ore in termostato si procede alla lettura. Con questo semplice procedimento tecnico, che mira unicamente a « preparare il siero all'azione dell'antigene » ed il cui meccanismo va indubbiamente ricercato nel mutamento fisico-chimico provocato dall'acqua distillata nel sistema colloidale del siero, azione intorno alla quale noi stessi, in collaborazione col Benedetti, abbiamo largamente riferito (2), siamo giunti ad ottenere, ripetutamente e in molti casi, precipitazioni molto più appariscenti, tali, in ogni modo, da non destare più alcuna incertezza di lettura. L'intensificazione della reazione, raggiunta per tale via, non si è verificata però per tutti quei sieri che con la tecnica originale avevano dato reazioni incerte; alcuni di questi anzi, reagirono in modo affatto opposto, nel senso cioè che si comportarono come sieri decisamente negativi: ma anche attraverso questo risultato, di sopprimere cioè una precipitazione parziale, il procedimento ci conferma la sua utilità, in quanto consente di dissipare i dubbi inerenti a reazioni che si rivelano tutt'al più come sospette. Per qualche altro siero infine, la modificazione della tecnica da noi applicata non ha dato grandi differenze per ciò che riguarda l'intensità della reazione, ma ha sensibilmente abbreviato il tempo di comparsa della precipitazione in seno al liquido.

Le interpretazioni che sono state attribuite in relazione ai reperti conseguiti con l'accorgimento predetto, nei singoli casi in cui esso è stato applicato, hanno trovato nei risultati della reazione di Wassermann una netta conferma ed un valido appoggio, fatto che rende raccomandabile ed attendibile il metodo della « reazione in due tempi » da noi adottato, nei casi incerti.

*
* *

Osservazioni sopra l'intensità della reazione. — Abbiamo già accennato alla possibilità, per quanto non frequente, che il fenomeno di precipitazione, arrestandosi in una fase inizialissima, non conduca alla formazione di fiocchi

facilmente apprezzabili alla vista, di guisa che il risultato della reazione non possa essere valutato con tranquilla coscienza. Ma a parte queste evenienze che noi abbiamo incontrato in una percentuale veramente piccola (1-2 %) e che nella maggior parte dei casi, come si è detto, abbiamo potuto superare con piena soddisfazione, è certo che i sieri che reagiscono positivamente alla nostra prova si possono distinguere in due grandi gruppi a seconda della intensità della flocculazione cui essi danno luogo; e cioè: quelli che producono « *grossi fiocchi* » e quelli che producono « *piccoli fiocchi* ». Tale differenza che dapprima era sembrata puramente accidentale ed inapprezzabile nel suo significato, si è rivelata nella maggior parte dei casi in stretto parallelismo con l'intensità della R. di Wa. e in alcuni sieri, opportunamente studiati, ma purtroppo ancora numericamente assai esigui per trarne sicure deduzioni, in rapporto causale con determinate condizioni fisico-chimiche del siero, come andremo in appresso ponendo in rilievo.

La distinzione fra una « flocculazione a grossi fiocchi » ed una a « piccoli fiocchi » è sempre facile e non richiede speciale attenzione, purchè i sieri vengano esaminati nelle primissime ore, prima ancora cioè che sia avvenuta la sedimentazione, per quanto anche in questo caso, agitando dolcemente il tubo in modo da sollevare il deposito in seno al mestruo, sia frequentemente possibile riconoscere la differente grandezza dei granuli in sospensione; ma trascorso un certo tempo, la facile frammentazione cui essi vanno incontro spontaneamente, fa perdere questa caratteristica.

L'osservazione sistematica del fatto ha permesso di constatare che la reazione a grossi fiocchi è propria di quei sieri che rispondono alla R. di Wa. con una forte (+ + +) o un'intensa (+ + + +) positività: si tratta, per la quasi totalità, di sieri provenienti da luetici con lesioni di tipo secondario o terziario, non sottoposti mai ad alcun trattamento specifico, cioè da luetici vergini di ogni cura! La reazione a piccoli fiocchi è stata invece ottenuta in una grande percentuale con sieri che nella prova della deviazione del complemento hanno dato luogo a positività deboli (+ +) o anche debolissime (+), ma in ogni caso, attendibili e che appartenevano per lo più a soggetti in corso di cura o da qualche tempo trattati, senza manifestazioni recenti della malattia, oppure, in qualche raro caso, a forme di neurolue con R. di Wa. intensamente positiva nel « liquor » e debole nel sangue, oppure ad altre forme di sifilide viscerale, con debole reazione sierologica.

Data questa grande concordanza fra l'intensità della R. di Wa. e quella della R. F., espressa attraverso la varia grandezza dei fiocchi, sembra sussistere la possibilità di giudicare delle varie condizioni sierologiche del luetico in base alle gradazioni offerte dal processo flocculante, meno finemente forse di quanto possa indicare la R. di Wa., ma in molte circostanze in forma certamente attendibile.

Questa possibilità si è dimostrata in maniera convincente in seguito allo studio compiuto sopra alcuni sieri di soggetti luetici ricoverati nella nostra Clinica, per forme viscerali di vario genere; nel corso del trattamento, dall'ini-

zio sino alla fine del primo periodo di cura specifica, sono state periodicamente saggiate le condizioni del siero, comparativamente, di fronte alla R. di Wa. ed alla R. F. In cinque di questi casi, nei quali la degenza potè essere protratta per un intervallo di tempo sufficiente per assistere alla scomparsa della R. di Wa. sotto l'influenza della terapia antiluetica, si è avuto occasione di seguire in parallelo il comportamento della reazione di flocculazione; il risultato è stato quello di constatare che, finchè la R. di Wa. si è palesata con un'inibizione totale o subtotale, la flocculazione è terminata con la produzione di fiocchi grossi e diradati, mentre che la precipitazione in fiocchi piccoli ha incominciato a manifestarsi, quando il siero non è stato più in grado di provocare che un arresto parziale, per quanto permanente, dell'emolisi. La maggiore o minore intensità della precipitazione può rappresentare quindi un criterio praticamente utilizzabile per valutare, con una certa approssimazione, delle condizioni sierologiche dei luetici in genere e delle eventuali modificazioni che si stabiliscono in rapporto alla cura, analogamente a quanto si può dedurre dal comportamento della R. di Wa.

I differenti aspetti sotto i quali può manifestarsi la R. F. con i vari sieri o con lo stesso siero, saggiato in periodi diversi di cura, corrispondono alle differenti fasi che il processo di precipitazione attraversa prima di giungere al suo termine. In una nota precedente a questa (3), avevamo infatti già segnalato che la flocculazione in seno alla miscela siero-luetico-antigene si compie gradatamente e che la fase iniziale consiste in una leggera modificazione di trasparenza del liquido, che da torbido-omogeneo qual'era, assume l'aspetto di una sospensione di particelle finissime, appena apprezzabili ad occhio nudo, se fortemente illuminate. Da questo momento, che si stabilisce in un tempo variabile per i differenti sieri, precocemente in quelli fortemente positivi, tardivamente in quelli debolmente positivi, alla comparsa di grossi fiocchi intercede un intervallo di tempo relativamente più breve e talvolta anche soltanto qualche decina di minuti, durante i quali si assiste al rapido e progressivo accrescimento di volume dei granuli sospesi, i quali d'altra parte vanno sempre più diradandosi, sì che il mestruo diviene sempre più limpido ed attraverso quindi un graduale agglomerarsi delle particelle si passa alla formazione dei fiocchi: questa rappresenta la fase terminale del processo precipitante.

Ma non tutti i sieri luetici posseggono in pari grado le condizioni e le qualità richieste perchè la flocculazione percorra intera la sua traiettoria: benchè sollecitato in primo tempo, il processo può arrestarsi, durante lo svolgimento, in una qualsiasi delle varie fasi che successivamente tocca, sì da offrire solo un'immagine parziale del fenomeno; e sono per massima parte i sieri dei soggetti sottoposti al trattamento che conservando ancora in sè residui delle alterazioni fisico-chimiche e biologiche originariamente provocate dall'infezione sifilitica, rispondono alla reazione con effetti incompleti, come incompleta risulta del resto in tali casi la distruzione dell'attività complementare del sistema emolitico, quando vengono cimentati nella R. di Wa. La spiega-

zione di questo comportamento va ricercata nelle nozioni che oggi abbiamo intorno alla struttura fisico-chimica del sangue e ai vari momenti fondamentali che condizionano il cambiamento dello stato di sospensione micellare dei proteici del siero. Se in condizioni normali il prevalere delle sostanze proteiche ad alta dispersione, come l'albumina, assicura al siero la maggior stabilità, in determinati processi morbosi (tubercolosi, carcinoma, malattie febbrili acute) nei quali si ha una forte produzione di tossine e di materiali provenienti dalla disgregazione cellulare ed un accumulo di particelle proteiche più grosse delle normali, come le euglobuline (Rondoni (4)), e di conseguenza meno fortemente disperse, compare un'abnorme labilità, che è tanto più spiccata quanto più profonda si dimostra la deviazione del rapporto fra questi due gruppi di corpi proteici, a svantaggio dell'albumina.

Questa così detta « *labilità-colloidale* » (di von Oettingen) del siero in base a numerose e controllate ricerche è stata riconosciuta anche per il siero dei soggetti luetici (Krömeke (5)) ed insieme con molte altre caratteristiche fisiche speciali (diminuzione del tempo di coagulazione, aumento della velocità di sedimentazione dei globuli rossi, aumento dell'indice di viscosità, ipoalbuminosi, iperfibrinemia) è contrassegnata da una particolare tendenza a flocculare, tendenza che si manifesta di fronte a tutti quei fattori che sono atti ad abbassare ulteriormente il grado di dispersione, già di per sè grossolana, dei proteici e segnatamente delle globuline. Nei sieri luetici quindi, con l'aumento relativo della frazione globulinica, va proporzionalmente degradando quell'azione protettiva che sulle globuline esercita in senso fisico-chimico la frazione albuminica, ond'è che i sieri meno protetti, cioè più ricchi in globuline, diventano naturalmente i più adatti a flocculare. Ne consegue allora il fatto che, potendo il grado di flocculazione di ogni siero essere collegato con un determinato grado di deviazione del quoziente albumina: globulina, le modificazioni della capacità precipitante indotte nei sieri sotto l'influenza del trattamento specifico, si dovrebbero tradurre con proporzionali modificazioni dei rapporti fra le due frazioni proteiche, di guisa che in parallelo alla diminuzione dell'intensità della reazione, si assisterà ad un adeguato aumento, relativo, della frazione albuminica a danno di quella globulinica notevolmente aumentata durante l'infezione sifilitica.

Per la diminuita colloido-labilità che ne deriva, questi sieri si troveranno ad essere relativamente protetti contro le azioni coagulanti, ma non tanto peraltro da mantenersi allo stato di « sol. » quando vengano sottoposti ad agenti capaci di alterare l'equilibrio colloidale, per modo che in un intervallo di tempo variabile incominciano a precipitare; ma in tal guisa una parte delle globuline viene sottratta al sistema colloidale e conseguentemente il rapporto albumina:globulina si sposta verso sinistra (secondo la tavola di Rohrer) per rientrare nei limiti normali, raggiunti i quali il complesso colloidale sierico acquista una nuova stabilità e la flocculazione si arresta, in un momento e ad un grado variabili, che esprimono, sino ad un certo punto, la grandezza della deviazione della crasi sanguigna dai valori fisiologici per quel determinato siero.

Una tale interpretazione, che teoricamente appare soddisfacente, in quanto risponde alle nozioni generali che abbiamo acquisito, all'atto pratico potrebbe risultare forse alquanto semplicista, poichè non tiene conto di un altro fattore, che nella reazione di flocculazione deve necessariamente giocare una funzione importantissima e che è rappresentato, sopra tutto, dai lipoidi contenuti nell'antigene, i quali costituiscono un altro complesso sistema colloidale capace, come ben si comprende, di dar luogo, per gli speciali rapporti quantitativi in cui vengono a trovarsi nella reazione, a perturbamenti più o meno gravi dell'equilibrio colloidale e la cui influenza nelle reazioni di flocculazione e nella R. di Wa. è stata esaurientemente dimostrata da recenti ricerche (Hohn (6)).

Per dare una documentazione materiale alla nostra concezione abbiamo intrapreso qualche ricerca sperimentale al fine sopra tutto di controllare se veramente, a graduali e progressive modificazioni di intensità della R. F., corrispondessero eventuali deviazioni del quoziente albumina : globulina nel senso già indicato. Le indagini, per ragioni indipendenti dalla nostra volontà, non hanno potuto raggiungere un numero tale da consentire di trarre deduzioni di ordine generale, ma forse meritano ugualmente di essere rilevate per la perfetta concordanza di risultati da esse emerse ed in attesa di allargarne l'estensione. Applicando il metodo proposto da Naegeli (7) nel suo trattato, della refrattometria e della viscosimetria combinate, per determinare la percentuale delle due frazioni proteiche del siero, ed utilizzando i dati riportati nella tavola di Rohrer, abbiamo potuto stabilire, di volta in volta, la percentuale dei due componenti in ciascun siero preso in esame. Furono esaminati, in momenti diversi, tre sieri di luetici, che inizialmente avevano dato una reazione nettamente positiva, tanto nei riguardi della Wa. che della R. F. e che nel corso del trattamento, a poco a poco, hanno modificato chiaramente le loro condizioni fisico-chimiche, così da rispondere negativamente alle due reazioni in un intervallo di tempo variabile fra 5 e 10 settimane.

L'indice refrattometrico (R) è stato determinato sui sieri a 24 ore di distanza dalla presa del sangue, lasciato sierare spontaneamente, col refrattometro di Pulfrich e nello stesso tempo è stato determinato l'indice di viscosità (η) mediante il viscosimetro di Hess, apparecchi con i quali, secondo le ricerche di Naegeli, si ottengono nei normali i seguenti valori: 7-9 % di concentrazione proteica e 1.55-1.90 per la viscosità, valori che, riportati sulla tabella di Rohrer, permettono di determinare il contenuto percentuale delle due componenti proteiche fra questi limiti:

albumina 60-80 %;
globulina 20-40 %

per modo che il quoziente albumina : globulina è sempre superiore all'unità e calcolabile in media fra 1.60 e 2.60.

I risultati ottenuti con le nostre ricerche possono essere così brevemente schematizzati:

Caso I. — T. E. (58 anni); diagnosi clinica: lue III; gomme iuxta-articolari, simmetriche, avambraccia.

TABELLA I.

Data	Refrattometria e Viscosimetria	Percentuale e Quoz. alb: glob.	R. di Wa.	R. F.
11 giugno 1924	R = 59 (8,04%) η = 2	albumina 20 / globulina 80 = 0,250	++++	grossi fiocchi
18 giugno 1924	R = 61 (8,49%) η = 2,05	albumina 24 / globulina 76 = 0,315	+++	grossi fiocchi
25 giugno 1924	R = 57 (7,62%) η = 1,80	albumina 42 / globulina 58 = 0,724	++	piccoli fiocchi
2 luglio 1924	R = 60 (8,28%) η = 1,87	albumina 45 / globulina 55 = 0,818	++	piccoli fiocchi
9 luglio 1924	R = 59 (8,04%) η = 1,85	albumina 48 / globulina 52 = 0,923	+±	piccoli fiocchi
23 luglio 1924	R = 60 (8,28%) η = 1,85	albumina 50 / globulina 50 = 1	+	fini fiocchi
21 agosto 1924	R = 62 (8,70%) η = 1,78	albumina 70 / globulina 30 = 2,33	—	assenza

CASO II. — B. C. (52 anni); diagnosi clinica: sifilide epatica e splenomegalia.

TABELLA II.

Data	Refrattometria e Viscosimetria	Percentuale e Quoz. alb: glob.	R. di Wa.	R. F.
10 maggio 1924	R = 55 (7,20%) η = 1,84	albumina 25 / globulina 75 = 0,33	+++	grossi fiocchi
17 maggio 1924	R = 58 (7,83%) η = 1,85	albumina 28 / globulina 72 = 0,38	+++	grossi fiocchi
24 maggio 1924	R = 56 (7,41%) η = 1,82	albumina 36 / globulina 64 = 0,56	++	piccoli fiocchi
31 maggio 1924	R = 60 (8,28%) η = 1,86	albumina 48 / globulina 52 = 0,92	+±	piccoli fiocchi
2 luglio 1924	R = 63 (8,91%) η = 1,84	albumina 65 / globulina 35 = 1,85	—	fini fiocchi

Caso III. — N. F. (46 anni); diagnosi clinica: febbre sifilitica.

Tabella III.

Data	Refrattometria e Viscosimetria	Percentuale e Quoz. alb: glob.		R. di Wa.	R. F.
7 novem. 1924	R = 61 (8,28%) η = 1,98	albumina 28 / globulina 72	= 0,38	+++	grossi fiocchi
14 novem. 1924	R = 58 (7,83%) η = 1,90	albumina 30 / globulina 70	= 0,43	+++	grossi fiocchi
21 novem. 1924	R = 59 (8,04%) η = 1,91	albumina 35 / globulina 65	= 0,54	++	piccoli fiocchi
28 novem. 1924	R = 60 (8,28%) η = 1,90	albumina 42 / globulina 58	= 0.72	+±	piccoli fiocchi
5 dicem. 1924	R = 62 (8,70%) η = 1,85	albumina 40 / globulina 60	= 0,66	+±	piccoli fiocchi
23 dicem. 1924	R = 60 (8,28%) η = 1,76	albumina 65 / globulina 35	= 1,85	—	assenza

Uno sguardo anche rapido gettato su questi risultati permette di rilevare facilmente: che le modificazioni del quoziente albumina: globulina procedono in modo del tutto parallelo con il comportamento delle reazioni di Wassermann e di flocculazione, che a reazioni intensamente positive corrispondono valori del rapporto inferiori all'unità, in dipendenza dell'aumento relativo della frazione globulina, che il trattamento antiluetico attenua progressivamente la positività delle reazioni, e tende a portare i rapporti percentuali dei corpi proteici del siero nei limiti normali, raggiunti i quali le reazioni diventano negative.

Queste ricerche tendono a confermare ancora una volta il fatto già precedentemente accennato che il momento fondamentale, ma non unico, del processo di flocculazione (ed anche di quello della R. di Wa.) è puramente fisicochimico e va ricercato in una determinata deviazione della formula proteica del siero, consistente nell'aumento relativo della frazione globulinica su quella albuminica, in accordo a quanto era stato segnalato dal Noguchi (8) sin dal 1911, ed ammesso di poi anche da Bory (9) e da Heller (10); concetto questo che evidentemente non nega la necessità dell'intervento di altre peculiari condizioni proprie dei sieri sifilitici che costituiscono il « fattore specifico »

della R. di Wa. e di tutte le reazioni di flocculazione e che viene differentemente attribuito dai singoli AA. o ai lipoidi del siero (Wassermann (11); Peritz (12); Röhmann (13); Kundson, Ordway e Ferguson (14)) o ad aminoacidi (Embden e Much (15); Mahlo (16); Much e Schmidt (17); Bachmann (18)) o ai sali di calcio (Pietravalle (19)) o a particolari condizioni elettrobiologiche dei vari componenti del siero (Seki e Kosaka (20); Epstein, Paul e Lorenz (21)), fattori che rappresenterebbero il *primum movens* di tutte le modificazioni fisico-chimiche culminanti nel fenomeno della caduta dei fiocchi (Dalla Volta e Benedetti (22)).

Ma le nostre ricerche sono troppo limitate per autorizzarci a generalizzare i risultati sin d'ora ottenuti: questi debbono essere considerati con una certa riserva in attesa di ulteriori conferme.

*
* *

Statistica ed osservazioni sopra il valore clinico della R. F. — I sieri esaminati ammontano a 1500; tutti sono stati cimentati alla R. di Wa., eseguita ogni volta, com'è nostra consuetudine, con l'impiego di tre antigeni, di cui due specifici (estratti alcoolici di fegato eredo-luetico) ed il terzo aspecifico, rappresentato dallo stesso antigene della R. F. che, come sarà detto in seguito, diluito in soluzione cloro-sodica risponde egregiamente alle esigenze; ciascun antigene viene usato in due dosi scalari in mezzo alle quali resta compresa la dose ideale, stabilita dalla titolazione (e corrispondente a metà della dose sottofissatrice nella serie dei tubi allestiti per la determinazione del potere anticomplementare dell'antigene).

I sieri appartengono a malati ricoverati in Clinica, sui quali viene sistematicamente praticata la R. di Wa e a quelli dell'ambulatorio, sospetti di infezione luetica.

SIERI: 1.500.

R. di Wa. positive		R. F positive	R. di Wa. e R. F. negative	R. di Wa.: negative R. F.: pos.	R. di Wa.: debolissime R. F.: neg.
intense . . .	98				
deboli. . . .	49	158	1326	9	7
debolissime. .	11				
Totale. . .	158				

Poche parole di commento basteranno per illustrare i nostri risultati che si possono ragionevolmente considerare come soddisfacenti.

La concordanza tra la R. di Wa. e la R. F. può essere definita *quasi completa* (99 % circa dei casi) se si pratica un calcolo globale tanto dei casi positivi che di quelli negativi; la percentuale, naturalmente si abbassa alquanto, pur rimanendo sempre molto elevata, se invece si paragonano solo i casi positivi; ma su tale discordanza tuttavia vi è da fare qualche considerazione.

In fatti, se si considerano i casi a R. di Wa. positiva, comprendendo non solo quelli a positività intensa (+ ÷ +), ma anche quelli a positività debole, nei quali peraltro sia dato constatare nelle due ore successive al compimento della reazione e meglio ancora dopo dodici ore, un'inibizione dell'emolisi in forma di un deposito di globuli rossi al fondo del tubo, l'accordo con la R. F. risulta completo nel 100 % (casi: 158): si tratta di sieri di soggetti che presentano manifestazioni cliniche più o meno evidenti di lue terziaria o secondaria non ancora sottoposti a cura antiluetica, od in corso di cura, così che siamo autorizzati a concludere che nelle sifilidi in atto o in via di attenuazione per influenza del trattamento, la R. F. risponde in piena concordanza con la R. di Wa.

Le divergenze, per quanto limitate ad una percentuale modestissima, incominciano a manifestarsi nei sieri che si comportano di fronte alla prova della deviazione del complemento in modo piuttosto incerto, sieri che, per esempio, danno una lievissima inibizione con le dosi massimali di antigene e magari solo con certi antigeni e non con altri, oppure che dimostrano un ritardo dell'emolisi per un tempo variabile, ma che osservati dopo due o tre ore si rivelano del tutto negativi. In questi casi, nei quali anche la R. di Wa. richiede un'interpretazione sommamente prudente ed obbiettiva, appoggiata sempre dal sussidio e dal controllo dei dati clinici, attuali ed anamnestici, raccolti sul malato, potendo in qualche caso riferirsi a soggetti da lungo tempo curati, ma in qualche altro ad individui indenni dall'infezione sifilitica, la R. F. ha risposto in modo negativo e nella nostra casistica tale divergenza occorre 7 volte!

Ma a questa si deve aggiungere ancora un'altra possibilità, rappresentata dall'evenienza opposta: R. di Wa. negativa, R. F. positiva! Un tale contrasto si è verificato 9 volte! A questo proposito peraltro vi è da rilevare che la R. F. in tali casi *non è mai stata intensa*, non ha mai dato luogo a fiocchi grossi, ma bensì ad una precipitazione molto fine, per lo più pulverulenta e tardiva, essendo comparsa dopo 5-6 ore almeno. Il fatto naturalmente va notato perchè se, come crediamo, in qualche caso si possono avere flocculazioni « aspecifiche », queste non si manifestano mai attraverso la produzione di fiocchi grossi, ma piuttosto con l'aspetto di una precipitazione fine, tardiva e labile, che scompare cioè con un leggero scotimento, per non più riformarsi. In tali evenienze, applicando l'accorgimento tecnico precedentemente indicato, dell'esecuzione « in due tempi », abbiamo visto scomparire alcune di queste reazioni aspecifiche, così da ottenere risultati nettamente negativi in piena conferma con i dati clinici nell'escludere la sifilide. Ma qualche siero, come fra poco diremo, diede ripetutamente una precipitazione con i caratteri sopra notati, malgrado fosse stato opportunamente « preparato ». Questo fatto non ci rimuove peraltro di un sol punto dalla convinzione che qui non si abbia a che fare con reazioni aspecifiche, poichè se in due casi (caso Serra e caso De Simoni), in cui la reazione di Wa. aveva risposto negativamente e quella di flocculazione positivamente, si trattava certamente di soggetti luetici curati, in tutti gli altri la lue non trovava alcun appoggio attendibile per essere

anche solo sospettata, mentre potevano essere presi in considerazione altri fattori morbosi capaci di indurre perturbamenti fisico-chimici di una certa entità. In fatti in due di questi casi vi era in giuoco il quadro di una grave insufficienza renale, rivelata fra gli altri sintomi da un'azotemia elevatissima (rispettivamente del 3 ‰ e del 5 ‰); in un terzo caso si trattava di un'affezione epato-splenica grave con febbre elevata e manifestazioni di « lupus erythematodes »; in altri due casi il siero apparteneva a soggetti colpiti da un processo pneumonico acuto, nel corso del quale si erano manifestati segni di epatargia discreta con ittero di media intensità; a questo punto è necessario notare che la reazione ripetuta poi in ambedue i sieri, prelevati ad alcuni giorni di distanza dalla crisi risolutiva della polmonite, quando poteva considerarsi praticamente scomparsa l'itterizia e la funzionalità epatica ristabilita, riuscì completamente negativa, come pure negativi si dimostrarono in altre ricerche i sieri di pneumonitici in piena evoluzione della malattia, ma senz'ittero e senza segni di compromissione della cellula epatica. Anche in questa circostanza ci limitiamo a segnalare il fatto senza la pretesa di generalizzarlo nè di spiegarlo, data la esiguità dei dati raccolti, accontentandoci per ora di prospettare la possibilità che un'influenza importante, per quanto indiretta, possa l'attività epatica alterata esercitare sul determinismo di certi perturbamenti fisico-chimici del siero, ai quali sarebbero da riconnettersi le reazioni aspecifiche da noi incontrate in proporzioni tanto modeste.

Per quanto riguarda poi il momento di scomparsa della R. F. nei confronti con la R. di Wa., sotto l'azione del trattamento specifico, vi è da ricordare che in generale esiste il più stretto parallelismo, sì che la nostra reazione potendo dare nei soggetti in cura indicazioni parimenti attendibili, può sostituire agevolmente la R. di W., se non altro per la sua maggiore semplicità: in qualche caso, peraltro, come si è detto, mentre la prova della deviazione del complemento eseguita, tanto con antigeni specifici, quanto con lo stesso antigene della R. F., diluito in soluzione fisiologica, si è mostrata assolutamente negativa, la R. F. ha offerto ancora una fine precipitazione che è scomparsa in seguito, dopo qualche settimana di cura.

Ad una generale conferma di tutti questi risultati portano le recenti ricerche eseguite intorno alla R. F. da Gamberini (23) nel Laboratorio dell'Ospedale Maggiore di Bologna, sotto la direzione di A. Busacchi, sopra un materiale di 534 sieri, dalle quali emerge in modo evidente la quasi assoluta concordanza della reazione di flocculazione con la R. di Wa. tanto nei casi negativi, che nei casi positivi. Dei sieri esaminati dall'A., 434 hanno dato una Wa. negativa ed appartengono a soggetti colpiti dalle più svariate malattie (influenza, tubercolosi, polmonite, malaria, tifo, carcinomatosi, fratture ossee, actinomicosi, ecc.): in tutti questi casi, tranne uno, anche la R. F. è riuscita negativa. I sieri a R. di Wa. positiva (60), provengono da luetici in II e III stadio della malattia, vergini di ogni cura od in corso di trattamento specifico: in tutti la R. F. è comparsa in modo chiaro ed evidente. In qualche caso raro l'A. ha avuto occasione di osservare una flocculazione ancora sensibile con una R. di Wa. dubbia: si trattava però sempre

di sieri di luetici sottoposti alla cura; una sol volta ha creduto di incontrare una flocculazione aspecifica e precisamente con un siero appartenente ad un malato di polmonite franca, durante la fase risolutiva del processo. Non sarebbe forse privo di interesse poter precisare se anche in questo caso come in quelli a noi occorsi, siano stati presenti segni di lesione funzionale della cellula epatica. Anche all'A. non è sfuggita l'osservazione della varietà di grandezza dei fiocchi, ma non ha potuto sempre trovare una corrispondenza col grado dell'inibizione dell'emolisi, come noi abbiamo rilevato; per una tale ricerca peraltro a noi sembra opportuno operare costantemente nelle stesse condizioni e cioè impiegare nella R. di Wa. sempre gli stessi antigeni, perchè attendibile ne risulti il confronto. L'A. conclude affermando « l'alto valore clinico della prova » di cui rileva i grandi vantaggi, dovuti alla sua facile attuazione e lettura, così da « meritare di entrare nella pratica dei laboratori per essere eseguita a fianco della R. di Wa. ».

*
* *

Osservazioni sul metodo di preparazione dell'antigene. — Nei citati lavori, precedenti a questa breve nota, sono state dettate le norme dettagliate che si debbono seguire nella preparazione dell'estratto e le sostanziali differenze che esistono fra il metodo da noi seguito e gli altri comunemente adottati: ad esse noi rimandiamo non essendo stata apportata alcuna modificazione; con la nostra tecnica abbiamo avuto occasione di preparare l'estratto una decina di volte, ottenendo sempre un antigene, che per la sua attività verso i sieri luetici, si è dimostrato adatto alla prova. Troviamo tuttavia opportuno di insistere sopra due punti essenziali di tecnica: il primo, che riguarda la frammentazione del miocardio di cavia, perchè sia in ogni caso condotta al massimo limite raggiungibile con l'uso di una forbice; l'altro, che concerne la maturazione dell'estratto, la quale esige un periodo non inferiore a tre mesi, durante il quale il recipiente deve essere tenuto a temperatura ambiente e di quando in quando agitato: l'estratto sovrastante al sedimento deve assumere una tinta nettamente ambrata. Noi, anzi, sin dalle prime ricerche abbiamo adottato e seguiamo tuttora questa consuetudine: ogni settimana si raccolgono, di volta in volta, in uno stesso vaso, dopo essere stati opportunamente frammentati ed addizionati con alcool a 95° (nei rapporti di 5 cmc. di alcool per ogni gr. di cuore) i cuori delle cavie sane che vengono sacrificate per ottenere il siero complementare per la R. di Wa.; con questo sistema nel corso di due o tre mesi si accumula nel vaso circa un centinaio di cmc. di estratto, che viene lasciato maturare, a contatto sempre con i frammenti di miocardio, per altri tre mesi: quindi si filtra e si procede alla titolazione. Questa si pratica usando tanto sieri positivi che sieri negativi, con varie diluizioni scalari (dall'1:5 sino all'1:12), avendo l'avvertenza che l'aggiunta di acqua bidistillata all'estratto va praticata goccia a goccia e non troppo rapidamente. Potrà accadere che i sieri positivi diano flocculazioni con parecchie diluizioni della serie: il titolo da prescegliere in questi casi sarà

quello corrispondente al valore intermedio fra tutti quelli che si dimostrano attivi: con questo criterio non accadrà mai di vedere flocculare sieri negativi! Con lo stagionamento l'antigene può rendersi alquanto più attivo ed esigere una diluizione maggiore; ma l'esperienza sin qui acquisita ha dimostrato che, in generale, il titolo che abitualmente abbiamo visto aggirarsi fra 1:9 e 1:10, rimane stabile per mesi di seguito.

Un fatto ancora a noi preme di segnalare: alla particolare attività che l'estratto esplica quando venga impiegato come antigene aspecifico nella R. di Wa. Per questa circostanza la diluizione viene praticata con soluzione fisiologica ed in rapporti alquanto minori (1:6-1:7 per una dose massimale corrispondente a 0,40 e per una minimale di 0,20). Orbene, un'esperienza di quasi due anni, durante i quali l'antigene da noi preparato ha trovato posto come terzo estratto, a lato di altri due «specifici», in tutte le prove di Wassermann da noi eseguite in questo intervallo di tempo, ci autorizza a definirlo ottimo sotto ogni rapporto, sia per quanto riguarda la sua sensibilità specifica, sia per quanto riguarda la sua stabilità e costanza di risultati. Questi evidenti pregi hanno suggerito di estendere il metodo di preparazione da noi adottato alla confezione degli antigeni così detti specifici (preparati cioè con fegato di feti eredo-luetici); solo una volta, a tutt'oggi, abbiamo potuto avere a disposizione il materiale necessario, ma l'unico estratto allestito con la nostra tecnica, ha corrisposto pienamente alle nostre aspettative, così da lasciar supporre che il metodo da noi indicato sia in ogni caso da preferirsi a quelli comunemente impiegati.

CONCLUSIONI.

L'A. ha ripreso lo studio della «reazione di flocculazione», da lui proposta in collaborazione col Benedetti più che due anni or sono, sopra un materiale clinico di 1500 sieri, ed ha conseguito, a conferma dei risultati già pubblicati, una completa concordanza con la R. di Wa. in tutti i casi di sifilide secondaria e terziaria. Il valore clinico della prova è stato dall'A. alquanto elevato dal momento in cui potè scorgere nel vario comportamento del processo flocculante un criterio praticamente utile per giudicare dell'intensità della reazione nei differenti soggetti e nello stesso soggetto in successivi periodi di cura antiluetica, stabilendo cioè, che ad una R. di Wa. intensamente o fortemente positiva, corrisponde sempre una flocculazione precoce e «a grossi fiocchi»; mentre ad una R. di Wa. debole o debolissima corrisponde una flocculazione meno rapida e «a piccoli fiocchi»; e che le eventuali reazioni aspecifiche, rarissime invero, si traducono invece con precipitazioni finissime, tardive e labili. In questi ultimi casi l'A. ha inoltre visto scomparire tale particolare aspetto praticando la reazione «in due tempi», accorgimento che egli propone ed applica con buon risultato, tutte le volte che la flocculazione si riveli di interpretazione dubbia; questo metodo, che consiste nel diluire il siero con acqua distillata a parti uguali e di lasciarlo soggiornare un'oretta in termostato prima di mescolarlo all'antigene previamente diluito,

in molti casi ha resa la precipitazione più nettamente visibile ed in altri (reazioni aspecifiche) ne ha abolito ogni traccia.

L'A. ha inoltre seguito di pari passo le modificazioni di intensità della R. di Wa. e della R. F. sotto l'influenza del trattamento specifico ed ha rilevato il perfetto parallelismo delle due prove; ha ancora studiato le condizioni fisico-chimiche dei sieri (servendosi del metodo della refrattometria e della viscosimetria combinate) nei vari momenti della cura, ponendo una particolare attenzione alle eventuali deviazioni della formula proteica: in tre casi esaminati ha potuto assodare che a positività intensa delle due reazioni corrisponde sempre un forte aumento relativo della frazione globulinica (quoz. inferiore all'unità), che con l'attenuarsi delle reazioni il rapporto delle due componenti si modifica proporzionatamente e tende ad avvicinarsi alla norma ed infine che a reazioni negative le percentuali dell'albumina e della globulina sono rientrate nei limiti fisiologici (quoz. superiore all'unità), lasciando per tal modo pensare che la « labilità colloidale » del siero sia strettamente legata alle deviazioni del quoziente albumina:globulina.

L'A. ha inoltre osservato che negli stati morbosi in cui esiste una forte compromissione dell'efficienza funzionale epatica si possono avere talvolta reazioni di tipo aspecifico, facilmente peraltro riconoscibili.

L'A. raccomanda ancora di applicare il metodo originale indicato per la preparazione dell'estratto, alla confezione degli antigeni specifici per la R. di Wa.

BIBLIOGRAFIA.

(1) DALLA VOLTA e BENEDETTI. Policlinico, Sez. medica, 1923-1924.
(2) DALLA VOLTA e BENEDETTI. Archivio di Scienze Biologiche, 1924, vol. V.
(3) DALLA VOLTA e BENEDETTI. Policlinico, Sez. medica, 1924.
(4) RONDONI. Riforma Medica, fasc. 1, 1923.
(5) KRÖMEKE. Med. Klin., 1923, pag. 210.
(6) HOHN. Münch. med. Woch., 1922, n. 1.
(7) NAEGELI. Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 1923, Berlin, J. Springer.
(8) NOGUCHI. Zschrf. f. Immunitf., Bd. 9. 1911.
(9) BORY. C. R. d. Soc. Biol., 1918, pag. 128.
(10) HELLER. Bioch. Zschrf., 1918.
(11) WASSERMANN. Berl. Klin. Woch., 1921, n. 9 e 14.
(12) PERITZ. Cit. da PIETRAVALLE.
(13) RÖHMANN. Berl. klin. Woch., 1922, n. 42.
(14) KUNDSON, ORDWAY e FERGUSON. Cit. da RONDONI, in Zschrf. f. Immunitf., Bd. 34, 1922.
(15) EMBDEN e MUCH. Cit. da RONDONI, in Zschrf. f. Immunitf., Bd. 34, 1922.
(16) MAHLO. Ibidem.
(17) MUCH e SCHMIDT. Deutsch med. Woch., 1921, n. 21.
(18) BACHMANN. Zschrf. f. Immunitf., 1922, Bd. 34.
(19) PIETRAVALLE. Annali di Igiene, 1922, fasc. 8.
(20) SEKI e KOSAKA. Cit. da EPSTEIN, PAUL e LORENZ.
(21) EPSTEIN, PAUL e LORENZ. Kolloid-Zschrf., Bd. 31, 1922.
(22) DALLA VOLTA e BENEDETTI. Policlinico, Sez. medica, 1924.
(23) GAMBERINI M. Giornale di Clinica Medica, anno VI, 1925, fasc. 10.

Roma, 1926 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. ASCOLI, dir. e resp.

Anno XXXIII Roma, 1° Febbraio 1926 Vol. XXXIII-M (fasc. 2)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PARMA
diretto dal prof. P. GUIZZETTI

Di un raro caso di cisticerco racemoso a localizzazione spinale.

Studio clinico ed anatomo-istologico

per il dott. PIETRO VERGA, aiuto d'anat. patologica
ed il dott. prof. ANGELO DAZZI, aiuto e docente di patologia medica (1).

Il caso che forma oggetto di questo nostro studio presentava clinicamente una sindrome che poteva facilmente identificarsi col quadro sintomatico della così detta tabe-paralisi. La presenza inoltre dell'infezione luetica veniva ad avvalorare tale concetto diagnostico.

Le ricerche anatomiche ed isto-patologiche ci hanno invece permesso di stabilire l'esistenza di un cisticerco racemoso del midollo dorsale e di dimo-

Il dott. ANGELO DAZZI ha fatto la parte clinica (storia clinica, da pagina 65 a pag. 70, e trattazione clinica, da pagina 94 a pag. 98); il dott. PIETRO VERGA ha fatto tutta la parte anatomica (descrizione anatomica, macro- e microscopica, trattazione anatomica con le relative figure e bibliografia). Prof. PIETRO GUIZZETTI.

strare che le manifestazioni sintomatiche erano da riferirsi alla localizzazione anatomica del parassita, per cui il quadro morboso veniva ad essere essenzialmente diverso per quanto si riferisce alla sua eziologia e alla sua patogenesi.

Questa osservazione, che non trova riscontro in nessun altro caso finora pubblicato, è del più grande interesse, e, riferendola, riteniamo di portare un non trascurabile contributo alla migliore conoscenza della cisticercosi del sistema nervoso centrale.

Il paziente, T. Alfredo, ha 56 anni, ed è contabile di professione. È stato visitato per la prima volta ambulatoriamente il 2 novembre 1923. Nel gentilizio trovasi degno di nota che il nonno materno morì a 58 anni di malattia di cuore, la nonna materna e gli avi paterni morirono in tarda età.

Il padre morì vecchio, la madre invece morì in giovane età, quando l'a. aveva appena 4 anni, di malattia imprecisata, alla gravità della quale pare contribuissero frequenti e gravi traumi psichici. Due sorelle del paziente nate da parto gemellare morirono in tenerissima età. Nulla a carico dei collaterali.

Nacque a termine, fu allattato dalla madre, soffrì nell'infanzia di morbillo, di cui guarì senza complicazioni. A 10-11 anni contrasse la malaria, ma sembra che l'infezione sia stata lieve. Frequentò le scuole con poca volontà, e con scarso profitto. Orfano di madre, trovò nell'educazione paterna troppa indulgenza. A 15 anni fu costretto per negligenza a interrompere gli studi, e si impiegò in aziende commerciali in qualità di commesso. Fin da giovane fu dedito a Bacco e a Venere; abusò anche nel fumare.

A 17 anni ammalò di blenorragia, dalla quale non ebbe complicanze. A 26 anni contrasse un'ulcera al prepuzio, che, dalla descrizione dei caratteri e dall'epoca di comparsa, si può bene arguire fosse di natura sifilitica. Non ricorda di avere avute manifestazioni cutanee.

A 28 anni sposò una donna sana, la quale non ebbe mai gravidanze.

Il paziente continuò sempre a tenere una vita disordinata e dedita ai piaceri.

A 34 anni durante una giornata autunnale, dopo un raffreddamento ebbe a soffrire di dolori agli arti inferiori a tipo lancinante, di intensità variabile, specialmente localizzati ai polpacci, alle tibie e ai dorsi dei piedi. Dopo qualche giorno i dolori cessarono. Ma ricomparvero cogli stessi caratteri, dopo breve intervallo, senza apprezzabili cause, sempre localizzati agli arti inferiori.

In seguito tali dolori continuarono, interrotti soltanto da periodi più o meno lunghi di sosta, manifestantesi con speciale frequenza in primavera e autunno. Per questi disturbi non consultò alcun sanitario, si curò da sè con rimedi antireumatici.

In questi ultimi tempi ai dolori si aggiunse un senso profondo di stanchezza agli arti inferiori; inoltre notò che gli stimoli sessuali andavano indebolendosi tanto che in breve vennero interamente a cessare.

Tre anni fa, in seguito a chiusura dell'azienda ove era impiegato si trovò disoccupato; questo fatto lo amareggiò profondamente e divenne facilmente irascibile.

Trovò da occuparsi poi in altra azienda commerciale, e vi rimase fino al mese di ottobre 1923, epoca in cui dovette abbandonare l'impiego per l'intervento di nuovi e più gravi disturbi.

Cominciò con l'avere incontinenza delle orine, che in breve raggiunse un grado elevato tale da obbligare il p. a portare in permanenza un apparecchio raccoglitore delle orine. Sentì diminuire la forza, tanto da non potere stare in piedi o camminare a lungo. Si aggiunsero disturbi dispeptici, qualche volta vomito, non però gastralgie, stitichezza ostinata, e vivi dolori all'addome, localizzati specialmente ai quadranti di sinistra.

Fu per questi ultimi disturbi che il p. per la prima volta il 2 novembre 1923 si rivolse alla poliambulanza della Pubblica Assistenza per subìre una visita medica.

Obbiettivamente il 2 novembre 1923 si riscontra:

Conformazione scheletrica regolare. Stato di nutrizione scaduto. Cute di colorito pallido, poco elastica, piuttosto secca. Mucose rosse. Pannicolo adiposo scarso ovunque. Sistema pilifero regolare per disposizione e quantità. Masse muscolari flaccide. Non esantemi nè edemi. Micropoliadenia alle regioni cervicali e inguinali. Arterie periferiche tortuose, a parete alquanto indurita. Reticolo venoso superficiale normale.

Polso: piuttosto teso regolare, ritmico, 65 al m'.

Respiro: costo-addominale 16 al m'.

Temperatura: fisiologica.

Pressione arteriosa: Mx 150; Mn 110 (Pachon).

Capo: di forma e volume normale. Capelli grigi. Bulbi oculari leggermente sporgenti; strabismo int. dell'occhio destro. Non diplopia. Movimento dei bulbi uniforme, senza interruzione; l'a. riesce a mantenerli fermi in ogni direzione. Le pupille sono circolari e midriatiche; la destra è più ampia della sinistra. Reagiscono entrambi in modo molto limitato alla luce, all'accomodazione e alla convergenza. A carico del *visus*: lieve presbiopia.

Nessuna alterazione rilevabile a carico dei muscoli innervati dal VII, IX, XII paio.

Collo: di forma e volume normale. Ai lati del collo evidenti impulsi carotidei. Impulso al giugulo forte, notevolmente esteso, sincrono col polso. Esiste scroscio laringeo.

Torace: di forma e volume normale. Angolo del Louis bene evidente. Angolo epigastrico acuto. Spazi intercostali infossati ovunque. Scapole e clavicole sporgenti. Non esiste alcuna deviazione della colonna vertebrale.

Apparato respiratorio: le due metà del torace si espandono simmetricamente ed egualmente. Alla palpazione non si riscontrano punti dolenti ed il fremito vocale tattile è ben conservato in tutto l'àmbito respiratorio. Alla percussione il reperto polmonare è pressochè normale. I limiti polmonari d'ambo i lati sono forniti di scarsa mobilità specialmente a destra. All'ascoltazione si ha un rumore respiratorio aspro agli apici. Non si ascoltano rantoli o rumori di sfregamento.

Cuore: non bozza precordiale. Il battito alla punta è al 5° spazio all'infuori dell'emiclaveare. Non fremiti.

La percussione segna un'area cardiaca spostata notevolmente in basso. L'ipofonesi retrosternale corrispondente al fascio vascolare è in modo manifesto più ampia che di norma.

All'ascoltazione il 1° tono alla punta è impuro, è accentuato il 2° sul focolaio aortico. I toni sono ritmici.

Addome: leggermente tumido. La cicatrice ombelicale è regolarmente infossata e alquanto stirata verso sinistra. La cute è pallida, raggrinzata. Le vene superficiali non sono turgide.

La palpazione al quadrante di sinistra provoca dolore e determina contrazioni muscolari di difesa. Si rileva alla regione iliaca sinistra, nella sua porzione più mediana, una tumefazione della grandezza di un uovo di gallina a contorni male delimitati, a superficie irregolare, di consistenza dura, poco mobile. Qualche centimetro più in alto si nota una seconda tumefazione più piccola della precedente, ma con i medesimi caratteri. La pressione su questi punti determina dolore; la percussione ottusità.

L'area gastrica è pure nei limiti normali. Il limite superiore del fegato arriva alla quarta costola sull'emiclaveare. Si percepisce il bordo inferiore con caratteri normali.

Non si riesce a palpare la milza. L'ottusità splenica pare nei limiti normali.

Esame del sistema nervoso. — *Motilità*: La muscolatura degli arti inferiori presenta leggera ipotrofia bilaterale, più accentuata a destra. Agli arti superiori le masse muscolari sono abbastanza bene sviluppate ma ipotoniche.

I movimenti passivi degli arti e del tronco sono liberi in ogni direzione.

I movimenti attivi degli arti superiori si compiono liberamente e regolarmente. Rapidi movimenti successivi di pronazione e supinazione della mano vengono compiuti regolarmente. I fini movimenti delle dita sono sicuri. Invitando l'ammalato a stendere le braccia, si osserva alle mani un finissimo tremore globale.

Non si notano veri e proprii disturbi nella coordinazione dei movimenti. Alle estremità inferiori esaminate in letto non si nota atassia manifesta. L'andatura non è atassica. La punta del piede destro striscia per breve tratto al suolo, però dopo qualche minuto di cammino, cessa lo strisciamento.

La forza muscolare agli arti superiori è ben conservata, è diminuita agli arti inferiori, e più a destra.

I riflessi tendinei agli arti sup. sono presenti, ma deboli.

I riflessi patellari e achillei sono assenti a destra; a sinistra invece il patellare è presente pur essendo molto indebolito; l'achilleo assente.

Riflessi corneale e faringeo presenti.

Riflessi cutanei addominali e cremasterici presenti.

Il riflesso plantare è conservato, solo un po' indebolito.

Sensibilità: tattile, termica e dolorifica notevolmente torpide. Non parestesie.

Sintoma di Romberg presente in piccolo grado. (L'A. vacilla ed ha incertezze per mantenersi nella posizione eretta ad occhi chiusi).

Esame psichico: di umore piuttosto gaio, non è affatto preoccupato del proprio stato; desidera solo guarire dalla incontinenza delle orine, disturbo di grande ostacolo nell'esercizio della sua professione. L'intelligenza sembra completamente integra, la memoria però indebolita.

Decorso. — Il p. è stato curato ambulatoriamente per circa due mesi. È stato somministrato un energico purgante e praticato un clistere evacuativo, allo scopo di meglio studiare le tumefazioni riscontrate nell'addome. Dopo l'evacuazione intestinale i dolori scemarono, le tumefazioni messe in evidenza all'esame obbiettivo diminuirono, non scomparvero notevolmente di volume, apparvero più mobili e di consistenza più molle. Dopo qualche giorno però i dolori addominali ricomparvero e le tumefazioni rimasero invariate.

Nei giorni seguenti aumentò la stanchezza agli arti inferiori, persisteva l'incontinenza delle orine; ricomparvero i dolori a carattere lancinante sempre localizzati agli arti inferiori, ed iniziarono disturbi psichici; il p. si fece irrequieto, facilmente irascibile, aveva frequenti scatti di collera pur essendo incosciente del proprio stato. Una notte poi intervennero disturbi a carattere demenziale: l'a. in preda a idee deliranti, andava gridando di essere stato derubato.

Fu inviato in Ospedale il 26 dicembre 1923, fu accolto in Clinica Medica Generale, ove rimase degente fino al 2 maggio 1924, infine venne ricoverato in Clinica delle malattie mentali e nervose.

Il 4 maggio 1924 dopo circa 5 mesi dal primo esame, il malato è notevolmente denutrito. Accusa sempre dolori all'addome, ove al quadrante inferiore sinistro si possono mettere in evidenza le resistenze riscontrate nel primo esame, non affatto modificate. Persistono i dolori a tipo lancinante agli arti inferiori.

L'esame clinico dell'apparato respiratorio e cardiovascolare rimane invariato.

L'andatura è leggermente atassica, l'arto inferiore destro viene sollevato con una certa difficoltà e lasciato ricadere pesantemente, mentre il sinistro

ha qualche incertezza. Avanza a gambe alquanto divaricate, lo sguardo costantemente al suolo, barcolla, batte i talloni. L'incesso tuttavia è abbastanza spedito. Ad occhi chiusi il p. è incapace di avanzare se non sorretto.

I movimenti attivi *agli arti superiori* vengono compiuti liberamente e in modo regolare senza dismetria, nè incoordinazione.

Agli *arti inferiori* la forza è notevolmente ridotta.

Esaminando l'i. in decubito supino e invitandolo a mantenere sollevati gli arti inferiori, questi presentano ampie oscillazioni, si stancano subito e prima il destro. Facendo toccare col calcagno d'un lato, il ginocchio del lato opposto, eseguisce il movimento normalmente ad occhi aperti, mentre ad occhi chiusi, il piede che si muove oscilla e oltrepassa il punto da raggiungere.

Gli arti inferiori sono ambedue leggermente ipotrofici, e più quello di destra in confronto al sinistro, vi è associato un notevole grado di ipotonia.

La circonferenza 1/2 coscia a D. cent. 40.5, a S. cent. 42.

La circonferenza 1/2 gamba a D. cent. 23, a S. cent. 27.

La favella è normale; non disartria, non disfagia.

Le pupille si mantengono midriatiche, la destra più ampia della sinistra, mentre i riflessi alla luce sono assenti, torpidi all'accomodazione e convergenza.

Persiste accentuato strabismo int. dell'occhio sinistro.

I riflessi rotulei e achillei sono assenti. Addominali, cremastenici assenti.

I riflessi tendinei agli arti superiori sono presenti, ma deboli.

La sensibilità tattile è notevolmente diminuita ovunque. La sensibilità dolorifica è abolita agli arti inferiori e ai quadranti inferiori dell'addome, al rimanente del tronco, al capo, agli arti superiori, è solo diminuita ad eccezione di una zona di anestesia completa alla regione mammaria sinistra.

La sensibilità termica è conservata ovunque.

L'acutezza visiva è diminuita d'ambo i lati.

È pure evidente una diminuzione dell'udito specialmente a sinistra.

Ha perdita delle feci e delle orine. Le orine sono purulenti.

Esame psichico (prof. Roncoroni). — « L'ammalato è abbastanza orientato rispetto al luogo, al tempo, alle persone. Risponde coerentemente, non tarda a capire il senso delle domande che gli si rivolgono, ma si stanca facilmente, tanto che dopo qualche domanda risponde meccanicamente.

Tono emotivo indifferente, però non ha coscienza della malattia e dice di star bene. Ha perduto completamente i sentimenti affettivi. Ha spesso eccitamenti psico-motori; per cui vorrebbe scendere dal letto e uscire dall'ospedale; durante questi momenti di eccitamento, ha anche idee deliranti ».

Esami speciali.

Esame delle orine: Colore giallo citrico, torbide; peso specifico: 1016; reazione: neutra; albumina: assente; glucosio: assente; indacano: tracce; urobilina: tracce; pigmenti biliari: assenti; sangue: assente; urea: 10,4 per mille (dieta normale).

Sedimento: Globuli bianchi in discreta quantità. Scarse cellule di epitelio piatto.

Esame delle feci: Non si rinvengono ova di parassiti intestinali. Sangue assente.

Esame del sangue: Globuli rossi: 4200000; globuli bianchi: 6100; H B 80 per cento; V G 0,95.

Formula leucocitaria: Polinucleati neutrofili: 62; eosinofili: 3; Mastzellen: 1; linfociti: 24; monociti: 7; f. passaggio: 3.

Reazione di Wassermann sul siero di sangue: positiva. (Dott. Pupilli).

Nei giorni seguenti l'a. andò rapidamente aggravandosi, si fecero più vivi i dolori all'addome, specialmente localizzati all'ipogastrio, l'orina purulenta era mista a sangue. Intervenne modica febbre.

Il 23 maggio 1924 si aggiunse il vomito, e disturbi nella deglutizione.

Muore il 25 maggio 1924.

(Per cause indipendenti dalla nostra volontà non si è potuto eseguire in vita la rachicentesi, però dopo morte, abbiamo raccolto dai ventricoli cerebrali una buona quantità di *liquor* limpidissimo, l'esame del quale ha dato i seguenti risultati:

Albumina: notevolmente aumentata; Nonne-Apelt: leggermente positiva; Dopo 24 ore non si forma reticolo; Reazione di Wassermann: *negativa* (con quantità da 0,2 a 1 c. c.).

L'esame microscopico del sedimento mette in evidenza un aumento di elementi cellulari: in media 6-7 per campo d'immersione 1/12 oc. 4 Koristka. Questi elementi sono in maggioranza linfociti. Il 20 per cento circa sono costituiti da elementi polinucleati.

La colorazione con i liquidi di May-Grumwald e di Giemsa, rivela che una buona parte degli elementi polinucleati presenta grossi granuli eosinofili).

L'autopsia è al N. 24673 del Registro dell'Istituto di Anatomia Patologica ed è stata eseguita in buone condizioni di conservazione.

Cadavere discretamente nutrito, di struttura scheletrica regolare, senza decubiti.

Capo: la teca è normale, la dura madre è biancastra, spessa, ma non adesa; la sua tensione è normale. Il seno falciforme superiore è vuoto. Aperti in sito i ventricoli laterali fuoriesce poco liquido con pressione normale. I vasi del poligono del Willis sono beanti con pareti leggermente inspessite e con placchette giallastre non calcificate. Le vene della pia m. sono ripiene di sangue specie nella regione occipitale. Qua e là le leptomeningi presentano tenui placche biancastre da inspessimenti circoscritti; il colorito biancastro è più evidente nel fondo dei solchi lungo i vasi ed è assai spiccato sul verme superiore del cervelletto. La pia m. complessivamente si svolge bene però qua e là sul dorso di qualche circonvoluzione nella regione frontale e parietale decortica per brevi tratti. Le circonvoluzioni tutte sono bene sviluppate, la loro consistenza è uniforme. Al taglio la sostanza cerebrale non appare nè congesta nè anemica. I ventricoli laterali ed il 3° ventricolo sono di ampiezza normale, il 4° ventricolo appare evidentemente rimpicciolito; l'epindema che li tappezza è granulosa, i granuli sono bene evidenti e vanno da una punta ad una capocchia di spillo ed anche più. Nella parte anteriore dei ventricoli laterali (prolungamento frontale) alla base; nel terzo ventricolare specie sulle facce ipotalamiche, sulla lamina sopraottica, sul tuber cinereum; e sul pavimento del quarto ventricolo in quest'ultimo in modo speciale ed in tal grado da determinare il rimpicciolimento notato, si notano, sulla ependima delle coste rilevate ed intrecciate formanti un vero reticolo. La tela corioidea ed i plessi corioidei appaiono normali, solo nel glomus di destra si nota una comune cisti grossa come un gran di pepe. Al taglio della protuberanza, del bulbo, nulla si nota di speciale, così pure nulla di speciale si nota a carico dei nervi ottici e degli altri nervi della base encefalica. Sulla faccia anteriore del peduncolo della ipofisi, immediatamente al disopra della ghiandola colla quale viene ad essere in contatto si nota un piccolo nodo rotondo grosso come un gran di pepe, di colorito bianco lattescente sulla sua superficie esterna, di consistenza dura.

Midollo spinale: Estraendo il midollo spinale insieme alla dura madre da una piccola lacerazione prodottasi negli involucri sulla faccia posteriore

nella regione lombare fuoriescono numerosissime cisti, isolate ed a gruppetti che si sperdono nel grasso epidurale. Sulla faccia esterna della dura madre però nulla si scorge se si eccettua una cisti che l'attraversa assieme ad un piccolo vasellino subito al di sotto dell'ultimo nervo radicolare dorsale di un lato. Questa cisti ha complessivamente la forma di una clessidra essendo in parte extra ed in parte intradurale e corrispondendo il punto ristretto della clessidra al punto di passaggio attraverso la dura m. La dura si incide con difficoltà tanto sulla faccia anteriore che sulla posteriore ed in modo più accentuato in basso perchè essa è adesa alla aracnoide. Inoltre essa è, specie nella regione lombare in corrispondenza della parte che avvolge la coda equina, assai più spessa che di norma, ed ha sulla faccia interna un aspetto granuloso. L'adesione alla aracnoide si fa mediante setti e briglie nella regione cervicale e dorsale superiore. Invece è continua al disotto. Scollata la dura m. tutta l'aracnoide appare sollevata da numerosissime formazioni cistiche che le sottostanno (fig. 1). Per la distribuzione: posteriormente se ne ha un gruppetto nella regione dorsale superiore. Di qui fino al terzo inferiore escluso della regione dorsale non se ne scorgono, compaiono ed aumentano progressivamente scendendo in basso dimodochè fra le radici della coda equina formano una vera massa cistica (fig. 2). Anteriormente invece nella regione cervicale e nei due terzi superiori della regione dorsale non se ne scorgono: sono poche numerose in basso, aumentano però verso la coda equina dove confluiscono con quelle descritte posteriormente. Fra le cisti sempre al di sotto della aracnoide traspaiono delle placchette, delle piccole masse di forma rotondeggiante a margini irregolari d'aspetto e dalla consistenza qualche volta cartilaginea e delle zolle e delle strie giallo-solfo. Queste sono più evidenti nella regione lombare posteriore. Incidendo l'aracnoide si vede come essa sia notevolmente inspessita specie in quei punti in cui esistono le cisti, l'ispessimento è notevolissimo alla coda equina dove essa ha assunto un aspetto granuloso tanto sulla faccia esterna che sulla interna ed uno spessore di circa 2 millimetri. Qui le radici spinali, marcatamente nella regione posteriore sono ad essa adese. Al di sotto si mettono in evidenza le cisti di cui molte sono libere, altre sono impigliate fra le trame tese nello spazio intraaracnoideo e fra le radici spinali ed i vasellini. Tutti questi elementi sono spesso e per lunghi tratti conglutinati fra di loro sì da non poterli affatto scindere. Non è possibile stabilire con sicurezza se le radici posteriori siano più sottili delle anteriori e se il loro colorito è modificato. La pia madre sembra più spessa ovunque. Nelle sezioni del midollo nella regione cervicale i cordoni posteriori appaiono grigiastri, ma in un modo non molto manifesto. Se si considerano ora le cisti prese isolatamente, si vede come esse abbiano forma rotondeggiante, alle volte ovoidale con il maggior asse disposto longitudinalmente, in qualche punto appiattite a disco. In qualche esemplare la vescicola alla sua superficie presenta delle bozze e delle depressioni. Spesso però non sono uniche perchè altre cisti più piccole sono unite ad esse mediante corti tratti, altre volte invece come giù nella coda equina le vescicole secondarie e terziarie sono fittamente stipate ed unite fra di loro. Schiacciate fra due vetrini la forma ramificata appare bene evidente (fig. 3). La parete di alcune di esse è perfettamente trasparente ovunque, altre, specie le più grosse, presentano delle aree biancastre, opache, irregolari. Il liquido contenuto è limpido, in qualcuna invece è biancastro, torbido, granuloso. Il volume delle cisti è vario, le più grosse che sono quelle situate nella regione dorsale e che hanno una forma ovoidale o di fagiuolo raggiungono nel loro asse maggiore il centimetro e mezzo, le più piccole sferiche sono grosse come capocchie di spillo. I noduli e le strie giallastre che si vedevano al di sotto della aracnoide si debbono interpretare come esemplari svuotati, coartati e degenerati e rappresentano appunto i resti delle membrane parassitarie. Come già dissi, si scorgono nella regione lombare in special modo, molti si trovano anche liberi fra le radici della coda equina e al fondo del sacco aracnoideo probabilmente provenienti per caduta

da parti sopraelevate. Esaminando con cura le vescicole non si è potuto mai riconoscere e rilevare nè le ventose del parassita, nè i caratteristici uncini; tuttavia, come si vedrà in seguito, si sono riscontrate quelle formazioni a villo che sono caratteristiche della cisticercosi.

Per il resto del corpo nulla di speciale alla laringe ed alla trachea. Il polmone destro è libero fuorchè all'apice dove esistono aderenze di antica data. Al taglio nel parenchima polmonare all'apice appare una zona depressa a forma di vetro d'orologio capovolto, formata da tessuto sclerotico, al di sotto un conglomerato di tubercoli caseosi grosso come una noce. Poco più al di sotto una massa caesosa come un pisello circondata da una sottile buccia di tessuto sclerotico. Tutto il parenchima polmonare è per il resto bene aereato, piuttosto edematoso e congesto alla base. I bronchi presentano la mucosa piuttosto arrossata. I vasi appaiono normali. Le ghiandole ilari sono antracotiche e grossolanamente non presentano alterazioni tubercolari. Il polmone sinistro è libero, ma la pleura viscerale è uniformemente ispessita, opacata, biancastra. Il parenchima è ovunque aereato ed ovunque congesto ed edematoso; in modo più spiccato però alla base. Bronchi, vasi e ghiandole come a destra.

L'aorta toracica nella sua porzione più alta e l'arco della aorta specie nella sua porzione ascendente hanno sulla loro faccia intimale un aspetto rugoso, a rughe grosse e fine come nel cuoio bulgaro. Qua e là placche molli, grigiastre, ombelicate al centro. La parete è in totalità se non in modo uniforme ispessita ed adesa al tessuto vicino. All'inizio l'aorta è anche un po' più ampia che di norma. Il cuore è un po' grosso, ma non in modo molto manifesto. I diametri però sono fra di loro proporzionati. Non esistono nè stenosi, nè insufficienze. I pizzi valvolari tutti sono normali. Il miocardio è piuttosto pallido, di spessore lievemente aumentato nella sezione di sinistra. Per il resto è normale. Le coronarie presentano qualche placca grigiastra all'inizio. Aperta la cavità addominale si constatano delle aderenze fra le diverse anse intestinali e fra di esse ed il peritoneo parietale. Lo stomaco ha forma normale quantunque il suo volume sia abbastanza notevole, al gran fondo non si ha una spiccata autodigestione, verso la regione pilorica la mucosa appare mammellonata, non presenta però alcuna altra alterazione. Il piloro ed il duodeno sono normali. La milza misura cm. 7 × 13. La capsula è grinza, è abbastanza evidente il trabecolato connettivale; su di un lato un piccolo infarto anemico, cuneiforme con la base verso la capsula e l'apice all'interno. L'intestino tenue tranne le alterazioni di cui sopra riguardante le aderenze non presenta nulla di speciale: la sua mucosa è normale. Normale il cieco, il colon ascendente ed il colon trasverso; il colon discendente invece è stirato prima del sigma verso la linea mediana dove arriva e che oltrepassa ed è in questo punto piegato ad angolo acuto; il lume al di sopra è di ampiezza normale, ma la parete fa l'impressione di essere per un certo tratto più spessa che di norma. Il mesentere è retratto, e sulla sua superficie si scorgono aree biancastre, opache, stellate, con strie fibrose. Il medesimo aspetto hanno i mesocolon ed in modo più spiccato il mesocolon discendente: è appunto questa retrazione del mesocolon discendente la causa dell'inginocchiatura ad angolo descritta a proposito di questo tratto di grosso intestino. Il fegato è di forma e volume normale, la superficie è liscia ovunque, il colorito è piuttosto scuro, la consistenza è normale; dalle sovraepatiche fuoriesce sangue abbondante. Complessivamente l'aspetto del fegato è normale, così pure la cistifellea ed i dotti biliari. Ambedue i reni appaiono grossolanamente un po' più grossi della norma. Il tessuto adiposo abbondante che li avvolge, aderisce alla capsula renale. Si scapsulano con difficoltà; al di sotto la superficie è granulosa e si scorgono gruppi di punticini giallastri, contornati da cornice emorragica. Sulla superficie di taglio si hanno strie giallognole, raggruppate in zone a forma di cuneo con la base alla periferia. La

corticale è assai ridotta, così pure la midollare appare ridottissima; i calici e le pelvi sono notevolmente distesi, la loro mucosa è inspessita e presenta finissime emorragie. Gli ureteri sono grossi come portapenne, tortuosi, pieni di liquido purulento. La vescica è a colonne con celle sparse, nel fondo delle celle è contenuto liquido purulento e sulle coste delle colonne si vedono numerose chiazzette emorragiche. La prostata tutta è più grossa che di norma ed al taglio appare trasformata in tante concamerazioni piene di pus grigiastro, fluido. I testicoli, le vescichette seminali ed i deferenti sono normali I muscoli esaminati ovunque non presentavano nè cisti, nè alcuna altra alterazione apprezzabile.

Dal reperto d'autopsia già appare in modo assai manifesto che, prescindendo dalle altre alterazioni di cui parleremo in seguito, ci troviamo di fronte ad un caso di cisticerco racemoso a localizzazione spinale; anzi esclusivamente spinale. Vedremo infatti come quel nodo il quale è stato descritto sul peduncolo della ipofisi non sia affatto di natura parassitaria. Il caso è rarissimo, anzi per quanto ci risulta sarebbe il secondo dopo quello di Titu Vasiliu. Infatti gli altri pochi casi di cisticerco comune, e i più rari ancora di cisticerco racenoso riportati nella letteratura eccettuato quello di Vasiliu che era localizzato nelle meningi spinali esclusivamente, sono a sede sia encefalica che midollare. Per fissare con delle cifre gli altri casi di cisticercosi del midollo spinale diremo che essi risalgono ad una ventina circa o poco più (Alcalai, Benda, Boege, Diamond, Golstein, Hebold, Henneberg (3 casi); Henzler, Hirt, Knapp, Oppenheim, Pichler, Richter, Rosenblath (2 casi); Walton, Westphal, Wollenberg (2 casi). Di questi quello di Knapp è un caso chirurgico in cui fu asportata una cisti multiloculare, la quale comprimeva il quarto segmento dorsale. Per gli altri casi v'era contemporaneamente cisticercosi cerebrale. Il caso di Walton citato da Guccione in cui si parla di un cisticerco trovato casualmente nel corno anteriore del 3° 4° segmento cervicale, ed il caso di Pichler in cui v'era una cisti a livello dell'11° segmento dorsale nei cordoni posteriori, ed un'altra nel corno posteriore e cordone laterale del 1° segmento lombare, rappresentano i soli casi in cui il cisticerco s'era annidato nella sostanza propria midollare. Tenendo ora presente che i casi noti di cisticercosi cerebrale sono numerosissimi appare evidente la rarità di quello del midollo e delle sue meningi; però occorre rilevare che l'esame di questo organo è in linea generale spesso trascurato. Non sempre poi siamo riusciti a determinare se la forma del cisticerco fosse quella comune oppure la racemosa. Si trattava certamente di forma racemosa nei casi di Benda, Henzler, Hirt, Knapp, Richter, Vasiliu. Erano probabilmente di forma racemosa i casi di Goldstein, Henneberg, Rosenblath; in tutti gli altri casi si trattava di forme comuni.

Ma veniamo ora all'esame microscopico che data la sintomatologia speciale presentata dall'individuo ha dovuto essere assai esteso. I pezzi furono fissati in alcool, in formalina, in Kaiserling, in Muller ed in Zenker. Si incluse in paraffina, in celloidina, e si sezionò anche col congelatore. Si usarono le comuni colorazioni all'emateina-eosina, ed emateina-auranzia. Si usò il Van Gieson per il connettivo; il metodo di Pappenheim e di Stropeni per

le cellule plasmatiche. Il metodo di Unna-Taenzer e di Weigert per le fibre elastiche. Inoltre il metodo di Heidenheim, all'ematossilina ferrica, il Weigert-Pal da solo e combinato con le diverse colorazioni nucleari, con il Van Gieson, ecc., il metodo Jahnel per la ricerca dello spirocheta modificato da Coppola, ecc. Il Giemsa, il Sudan, ecc. ecc.

Per il polmone ho esaminato quel nodo caseoso più piccolo descritto nella parte macroscopica. Al microscopio qui si ha un centro di necrosi caseosa contornato su tutta la sua circonferenza da uno strato poco alto di fibrille collagene formanti dei fascetti a disposizione concentrica un po' ondulati, abbastanza stipati, e forniti piuttosto abbondantemente di nuclei fusati, e con qualche elemento linfocitoide e plasmacellulare disposto irregolarmente fra fascio e fascio. Al di fuori una cornice di mononucleati linfocitoidi e plasmacellule infiltranti in modo diffuso il tessuto e riuniti qua e là a formare strie e cumuli. Qualcuno di questi cumuli presenta il centro in necrosi caseosa e con detriti nucleari ed all'intorno della zona necrotica si vedono cellule epitelioidi e numerose cellule giganti del tipo di Langhans. Gli alveoli polmonari vicini si presentano con i setti interalveolari piuttosto spessi, con l'epitelio desquamato e caduto nel lume ove in mezzo ad una sostanza grumosa si possono scorgere cellule polinucleate anche cariche di pigmento nero, delle grosse cellule vescicolari, e qualche elemento allungato.

I vasi non presentano alcuna alterazione speciale.

Per l'aorta l'intima si presenta proliferata, la proliferazione è determinata dalla neoformazione di fasci di connettivo fibroso, spesso e scarsamente provvisto di nuclei che si alternano a tuniche elastiche pure di neoformazione. In qualche punto negli strati profondi dell'intima si scorgono intensamente colorate dalla emateina deposizioni calcaree, al di sopra delle quali le fibre connettivali tendono alla degenerazione ialina. Nella media si scorgono per quanto non numerosi dei centri infiammatori circoscritti rappresentati da cumuli stipati di elementi linfocitoidi, ed in qualche punto delle vere e proprie cicatrici rappresentate da zone di forma stellata di connettivo fibroso. Qui non si scorgono nè fibrocellule muscolari, nè fibrille elastiche. Qualche arteriola che decorre nello spessore della media si presenta con le tonache spesse, fibrose e contornate da strie di cellule linfocitoidi. Nella avventizia, specie in rapporto dei *vasa vasorum* sempre con pareti spesse e sclerotiche, cumuli di linfocitoidi.

Encefalo. — L'esame della corteccia cerebrale è stato praticato saltuariamente, qua e là, ma in modo speciale nella regione frontale e parietale.

a) Leptomeningi (figg. 4, 5). Innanzi tutto il rivestimento endoteliale della aracnoide presenta una attiva proliferazione e numerosi assai sono sulla sua faccia esterna i punti in cui esso è formato da un duplice o triplice strato di elementi, ed i punti in cui esistono i così detti nidi endoteliali. Questi ora sono formati da poche, ora da molte cellule, ora sono di forma rotondeggiante, ora di forma ovulare con il maggior asse disposto parallelamente alla superficie dell'encefalo. Nei nidi le cellule più esterne tendono ad assumere una disposizione a lamelle concentriche, però i loro nuclei si mantengono regolari, mentre nelle parti centrali del nido stesso le cellule ed anche i nuclei assumono una forma rotondeggiante, il protoplasma è più ampio qualche volta vacuolizzato e fuso con quello delle cellule vicine così che questi elementi non ricordano quasi più il tipo originario. Inoltre l'aracnoide ed anche la pia madre sono notevolmente inspessite e saldate fra loro per una abbondante neoformazione di fibrille collagene. Complessivamente l'inspessimento è più notevole sul fondo dei solchi, di lato ai vasi che sul dorso delle circonvoluzioni. Le fibrille collagene sono assai tenui e benchè formino più che altro una sottile trama, un graticcio, tendono ad addensarsi e ad assumere un decorso parallelo al disotto della aracnoide ed una disposizione concentrica attorno a qualche vaso più grosso, arteria o vena che sia. Gli elementi cellulari di questo connettivo sono rappresentati da fibroblasti fusati e da qualche

cellula giovane di forma vescicolare con grosso nucleo ovalare e con scarsa cromatina disposta a rete. Inoltre tutto il tessuto è infiltrato da elementi diversi. La maggior parte di essi è rappresentata dai comuni mononucleati linfocitoidi con nucleo intensamente basofilo e scarso protoplasma. Poi vi sono dei polinucleati non numerosi generalmente con due nuclei abbastanza distinti e con granulazioni eosinofile e delle cellule che ricordano le epitelioidi con uno o due nuclei e con ampio protoplasma omogeneo eosinofilo.

Numerose cellule grosse globose con nucleo rotondo si debbono considerare derivate dagli endoteli degli spazi sub-aracnoidei. È da notarsi che queste alle volte formano dei gruppetti di tre o quattro elementi con massa protoplasmatica comune, alle volte formano anche qua nel tessuto sub-aracnoidale dei veri nidi endoteliali. Inoltre vi sono altri due tipi di elementi cellulari che debbono essere presi in considerazione ossia delle cellule che per ora chiameremo spugnose e delle quali parleremo in seguito e delle cellule plasmatiche (fig. 6). Le prime sono piuttosto scarse, abbondanti invece le ultime spece attorno ai vasi. Per queste occorre però notare che mentre alcune presentano il tipo normale (nucleo formato da blocchetti di cromatina disposti a raggi ed addensantesi alla periferia del nucleo stesso, situato spesso un po' eccentricamente nella abbondante massa pironinofila) altri presentano diversi stadî di un processo regressivo a cui partecipa sia il nucleo, sia la massa protoplasmatica. Per il nucleo si hanno sia fatti di coartamento e di picnosi, sia anche di tumefazione accompagnata dalla dissoluzione e diminuzione fino alla scomparsa quasi totale della cromatina; per il protoplasma in modo speciale modificazioni di forma, mentre i granuli pironinofili vanno scomparendo dalla zona perinucleare per addensarsi alla periferia della cellula. Complessivamente quindi un processo di atrofia cellulare del tipo descritto dal Papadia. Si è riscontrato pure in qualche cellula plasmatica nei preparati colorati con l'ematossilina di Heidenheim delle piccole sfere, di colorito nero, di aspetto omogeneo sparse nel protoplasma e che pure Papadia ricorda e considera come un processo di degenerazione ialina della cellula plasmatica. Inoltre in prossimità di esse, ma sempre al di fuori nel tessuto si possono scorgere quantunque assai scarsi dei granuli pironinofili da doversi interpretare come prodotti del disfacimento del protoplasma (granulolisi di Unna). I vasi più grossi e medî presentano le pareti inspessite per proliferazione delle fibre connettivali della avventizia e per una maggiore abbondanza di connettivo fra le fibrocellule muscolari della media. Si può ritenere che i nuclei di questo connettivo siano in quantità proporzionata all'aumento delle fibre; però esso tende a farsi compatto e stipato sì da impartire una certa impressione di durezza alle pareti vasali. L'intima appare anch'essa più spessa che di norma, ma non si può affatto pensare ad un processo di endoarterite. Attorno a questi vasi nel tessuto della leptomeninge proliferata ed infiltrata si possono scorgere degli stravasi emorragici rappresentati da globuli rossi abbastanza ben conservati e da granuli di pigmento sia sparso, sia inglobato in cellule con funzione fagocitaria. Dei piccoli vasi neoformati con cellule endoteliali bene evidenti e sottili e giovane parete collagena si possono scorgere in qualche preparato. Ho visto inoltre in due o tre sezioni negli strati più interni delle leptomeningi in vicinanza della sostanza nervosa dei blocchetti calcarei intensamente tinti dall'emateina.

A questo punto dobbiamo però far notare che non in tutti i pezzi esaminati le leptomeningi presentavano l'aspetto descritto. Tale era nella generalità dei casi, ma non sempre. In qualche punto infatti si sono trovate le leptomeningi ispessite per la presenza di un connettivo stipato e maturo con nuclei allungati accompagnato da una infiltrazione infiammatoria assai scarsa e formata prevalentemente da cellule linfocitoidi. Complessivamente quindi un processo infiammatorio ad un grado di evoluzione più avanzata di quello precedentemente descritto.

b) Sostanza nervosa (corteccia e sostanza bianca sottostante). La membrana limitante di glia complessivamente sembra rappresentare una buona barriera alla diffusione verso la sostanza nervosa del processo infiammatorio a carico delle leptomeningi. Solo in un punto sul lato di un solco si è vista questa propagazione nella membrana stessa e per un brevissimo tratto nello strato molecolare sottostante. Qua e là invece il processo infiammatorio penetra in un modo però non molto spiccato e solo per un breve tratto lungo i vasi che dalla pia s'affondano nella corteccia. In questa ciò che maggiormente spicca è l'alterazione vascolare. I vasi hanno generalmente il lume ripieno di elementi della serie bianca del sangue e presentano in modo particolare i più grossi le pareti piuttosto spesse per aumento delle fibre collagene accompagnato da un congruo aumento di nuclei allungati, all'intorno poi di essi si ha una ricca infiltrazione infiammatoria. La sede vera di questa è rappresentata sia per le arterie che per le vene dalla guaina di Robin bene riconoscibile, perchè da essa viene distesa, solo qualche scarso elemento si trova in quella di His. Nei vasellini più piccoli e nei capillari ove essa guaina non si può scorgere è subito al di fuori della parete vasale. L'infiltrazione è rappresentata da cellule derivanti dalla proliferazione dei periteli dei quali si possono scorgere anche delle figure cariocinetiche, da mononucleati linfocitoidi e da cellule plasmatiche. Queste rappresentano si può dire l'unico elemento dell'infiltrazione attorno ai capillari. Inoltre sempre attorno ai vasi si scorgono dei granuli di pigmento, liberi od inglobati in cellule con funzione fagocitaria. Per le plasmacellule debbo notare che quelle situate nella parte più esterna della infiltrazione perivasale mantengono la forma normale, ma che man mano che si procede verso il lume vasale esse si schiacciano tendendo ad assumere tanto la cellula quanto il nucleo una forma allungata, fusata. Intanto nel protoplasma si va manifestando un processo di disfacimento granuloso sì da aversi dei nuclei allungati contornati da granuli sparsi pironinofili accumulati specie alla periferia della cellula. Si direbbe anche che questi granuli scompaiono sì da aversi delle cellule di difficile identificazione da quelle allungate del connettivo. Questa osservazione che in linea generale verrebbe a sostenere l'ipotesi di Cayal il quale attribuisce alle plasmacellule una attività formatrice di connettivo, ipotesi sostenuta da Marschalkò, Krompecher, Ravenna, De Lieto-Vollaro, ecc., urta nella interpretazione di un pressochè identico quadro istologico con il concetto di Papadia che sostiene il processo inverso della trasformazione degli elementi connettivali in cellule plasmatiche. Per le cellule nervose dobbiamo notare, senza però dare soverchia importanza a questo fatto, che alcune delle grosse cellule piramidali hanno un aspetto globoso e che la sostanza cromatica nella zona perinucleare è finemente granulosa e più pallida mantenedosi a blocchetti solo nella zona pericellulare. Il nucleo non presenta alcunchè di speciale. Così pure non potremmo dire nulla a carico della nevroglia e delle fibre della zona radiata, negli strati corticali poi non abbiamo notato un aumento dei nuclei a bastoncino. In una notevole quantità di preparati esaminati abbiamo trovato solo due piccoli centri infiammatori; uno situato nello strato molecolare subito al di sotto della limitante di glia, l'altro nella sostanza bianca; ambedue indipendenti dai vasi. Si sono potuti seguire per 2-3 sezioni. Sono costituiti da una trentina di elementi assai vicini gli uni agli altri e di natura diversa. Vi sono infatti alcuni nuclei a bastoncino disposti come raggi verso il centro del gruppo, alcuni fibroblasti, qualche mononucleato linfocitoide e qualche cellula di glia, inoltre qualche granulo di sostanza cromatica. Al di sotto il tessuto è formato da un intreccio di glia fibrillare; all'intorno tutto è normale. Rari corpora amilacea furono riscontrati nel reticolo nevroglico sub-piale.

Per l'*ependima* si è esaminata quella che riveste la faccia ventricolare del nucleo caudato:

a) Strato sottoepiteliale. — Subito al di sotto dell'epitelio della ependima vi è un alto strato di glia formante con le sue fibrille un vero traliccio. I nuclei della nevroglia in questo strato appaiono complessivamente scarsi e non sempre sono disseminati come di regola; bensì sovente sono riuniti a formare dei gruppi di 2-3, fino ad 8 elementi situati in bande ed in zolle protoplasmatiche di forme irregolari, sfrangiate continuantesi mediante fibrille con il reticolo nevroglico circostante del quale potrebbero rappresentare un addensamento (fig. 7 e fig. 8). Per i nuclei delle cellule nevrogliche e cioè tanto per quelli disposti a formare dei gruppi sinciziali tanto per quelli disseminati nel traliccio occorre notare alcune cose. Alcuni di essi sono perfettamente normali, però accanto a questi se ne scorgono altri picnotici, altri in preda a processi degenerativi (cariolisi e carioressi) fino ad arrivare a nuclei di cui si scorge appena un esile cerchiello periferico, vere ombre cioè dei primitivi nuclei. In tutta questa regione vi è poi una enorme quantità di corpora amilacea di varie dimensioni distribuiti prevalentemente in vicinanza dei vasi. Di questi le arterie ed anche le vene presentano le pareti spesse per abbondante sviluppo di fibre collagene, i nuclei però di questo connettivo sono piuttosto scarsi; inoltre alla periferia dei vasi stessi fra le fibre che ne formano l'avventizia ed al di fuori di essa vi è una discreta infiltrazione di mononucleati linfocitoidi e di cellule plasmatiche (fig. 7). I vasi più piccoli invece hanno le pareti in tumefazione ialina. È da notarsi che i vasi situati più profondamente, lontani cioè dall'ependima, sono normali.

b) Noduli. — La superficie poi dell'ependima non è uniforme, ma presenta qua e là delle rilevatezze più o meno accentuate la maggior parte di forma rotondeggiante od ovoidale a guisa di mammelloni sporgenti verso la cavità del ventricolo. Ognuna di queste rilevatezze o noduli è formata da un intreccio di glia le cui fibrille nella parte più centrale hanno generalmente una disposizione concentrica, mentre invece verso la superficie libera hanno una disposizione parallela alla superficie stessa; esse poi nella parte centrale sono più stipate che nella parte periferica ed in qualche nodulo nella parte centrale, si ha anche una omogeneizzazione delle fibrille. Fra le fibrille vi sono anche cellule della glia, complessivamente più numerose che nello strato precedente dove abbiamo detto essere assai scarse. Queste cellule in qualche nodulo sono sparse in modo uniforme, in qualche altro invece sono accumulate verso il centro dimodochè in questo caso nel nodulo si ha una porzione centrale notevolmente nucleata rispetto alla periferia in cui i nuclei sono più scarsi. Questo aspetto ricorda quello descritto dal Benda nel suo caso. Rispetto a queste cellule occorre aggiungere che mentre quelle sparse sembrano normali, quelle accentrate invece presentano alterazioni di vario grado di natura regressiva per cui dal raggrinzamento e dalla picnosi nucleare si giunge a nuclei in cui la cromatina subisce un processo di rarefazione ed a nuclei in cui si ha solamente un esile cerchietto cromatinico alla periferia qualche volta anche non continuo. In molti di questi noduli, ma non in tutti si può scorgere un vasellino o due con esile parete collagena qualche volta contornata da un anello di cellule linfocitoidi con qualche cellula plasmatica schiacciata. In qualche punto invece dei noduli sporgono nel lume dei ciuffi che hanno i medesimi elementi dei noduli.

c) Epitelio. — L'epitelio dell'ependima tra nodulo e nodulo ed anche sui noduli più piccoli è conservato ed è normale; alla sommità dei noduli più grossi e sui ciuffi non si scorge più, si scorge invece sui lati dove s'infossa nel tessuto gliale sottostante a formare dei tubi che ricordano i tubi ghiandolari che se qualche volta si mantengono, in comunicazione con la cavità ventricolare; altre volte invece essendo stati superati e ricoperti dalla glia fibrillare rimangono isolati e ridotti a tubi chiusi. Nei punti in cui si hanno questi aspetti di tubi ghiandolari e di tubi chiusi l'epitelio dell'ependima s'appiattisce e si dispone anche su due o tre strati.

Si tratta quindi complessivamente della così detta ependimite granulosa che se è quasi costante nella paralisi progressiva si può avere anche nelle altre malattie mentali, ed anche in sani di mente. Nei casi di cisticercosi dell'asse encefalo midollare essa è assai frequente non solo allorchè il cisticerco ha sede nei ventricoli, ma anche quando i parassiti sono situati in zone assai lontane da essi. Nella cisticercosi fu già descritta con particolarità varie da un gran numero di autori e fu variamente interpretata. A noi di non poco interesse sembrano quei cumuli di nuclei di nevroglia che abbiamo descritti nello strato sottoepiteliale. Pensiamo che questi cumuli nevroglici si debbono identificare con le Gliarasen di Nissl che rappresentano il tipo principale del simplasma (unica massa protoplasmatica con più nuclei) secondo il concetto di Spielmeyer e che debbano derivare dalla fusione di cellule nevrogliche proliferate, oppure secondo Nissl possono costituirsi quando una cellula è divenuta enorme e con più nuclei (De Lisi). Sul significato generale della proliferazione ependimaria il campo è diviso fra quelli che la considerano come l'esponente di un processo flogistico, e quelli che non la considerano tale. Noi in base alla sclerosi vasale dello strato subito al di sotto della ependima, in base agli infiltrati perivasali, in base ai cumuli di cellule nevrogliche descritte, attribuiamo alla ependimite il valore di una infiammazione cronica.

Nervo ottico. — L'aracnoide che lo riveste è assai inspessita: forse più che sull'encefalo, per aumento delle fibre connettivali. Queste sono assai stipate, e con uno scarso numero di nuclei. L'endotelio esterno di essa ha proliferato così che in certi punti forma dei nidi ed in altri appare a più strati. Anche gli endoteli degli spazi sub-aracnoidei sono proliferati formando nidi ed originando cellule globose del tutto simili a quelle descritte per le meningi encefaliche. Tratti connettivali stabiliscono aderenze fra l'aracnoide e la pia la quale pure è notevolmente più spessa che di norma per la proliferazione dei suoi elementi. Inoltre è in preda ad un processo d'infiltrazione infiammatoria, i cui elementi cellulari sono del tutto identici a quelli descritti per la pia encefalica. L'infiltrazione infiammatoria in qualche punto penetra con la pia madre che s'interpone fra fascio e fascio di fibre nervose, ma questo solamente per brevissimi tratti. I vasi più grossi della pia fanno l'impressione di avere le pareti piuttosto spesse, i più piccoli sono in tumefazione ialina. Numerosi sono i corpora amilacea nella sostanza nervosa.

Ipofisi. — Il peduncolo e tutta l'ipofisi sono stati esaminati con tagli orizzontali ed in una serie completa. Lo scopo principale era quello di studiare la natura di quella formazione nodulare descritta nella parte macroscopica e situata nella regione anteriore del peduncolo stesso. Le leptomeningi che avvolgono il peduncolo partecipano a quel processo infiammatorio descritto a proposito delle leptomeningi encefaliche, per cui sono più spesse che di norma ed infiltrate da mononucleati linfocitoidi e da cellule plasmatiche. Questi elementi si accumulano in modo particolare attorno a quei vasi che in essere decorrono ed accompagnando i quali si spingono qualche volta, ma solo per breve tratto e solo in qualche punto nella parte più periferica del peduncolo. I vasi tutti tanto quelli della pia, quanto quelli che decorrono all'interno del peduncolo stesso sono distesi da sangue. Quivi numerose cellule della nevroglia con ampio protoplasma sono tempestate da minutissime granulazioni di pigmento giallo verdastro; in quelle in cui il pigmento è più abbondante non si riconosce affatto il nucleo; di questo pigmento se ne trova anche sparso al di fuori delle cellule negli interstizi, inoltre nei preparati con l'emateina-eosina negli spazi intercellulari si scorgono granuli formanti anche cumuli e strie di pigmento giallo oro. Al di sotto poi delle leptomeningi nella parte anteriore, ma anche, benchè più raramente, sui lati e nella parte posteriore, vanno manifestandosi nidi di cellule piatte a stratificazione concentrica e cumuli di nuclei ovoidali con cromatina abbondante a contatto gli uni con gli altri, ed elementi della porzione ghiandolare della ipofisi rappresentati da alveoli di cellule eosinofile le quali però presentano i segni di processi regres-

sivi sia a carico del nucleo (cariolisi, carioressi) che del protoplasma. Tutte queste formazioni vanno aumentando man mano che si procede in basso. Intanto il peduncolo perde la sua forma cilindrica per farsi schiacciato nella parte anteriore, ed un poco più al di sotto, al davanti della sua faccia anteriore, compaiono le prime sezioni della formazione descritta nella parte macroscopica. Dal complesso della serie continua fatta risulta che essa è una cisti di forma perfettamente ovoidale. In principio occupa un campo microscopico Oc_2 Obb_4 ed anche meno, man mano si allarga fino ad occupare un campo Oc_2 Obb_2 ed anche più per poi diminuire di ampiezza fino a scomparire negli strati profondi della porzione intermedia dell'ipofisi. Per la sua lunghezza essa è rappresentata da 94 sezioni in serie. Riguardo ai suoi rapporti è da notarsi che nelle prime sezioni non ha alcun rapporto con il peduncolo poi gli s'avvicina gradualmente assumendo dapprima un semplice rapporto di contatto, aderendo poi alle leptomeningi che rivestono la porzione linguiforme del peduncolo stesso. È da notarsi che in questo punto si ha una accentuazione del processo infiammatorio meningeo. In seguito viene gradualmente abbracciata su tre lati del peduncolo che s'incava a doccia, finchè giunge nella porzione intermedia della ipofisi dove assume rapporti su tutti i lati con gli elementi del sito e dove gradualmente scompare negli strati profondi.

Essa nelle ultime sezioni non la si potrebbe affatto distinguere se la non si fosse seguita nella serie dalle comuni vescicole ad epitelio cubico che occupano detta regione. Per il peduncolo occorre notare che nei punti in cui la cisti è più grossa i suoi elementi si fanno più stipati e si rimpiccioliscono e si riduce a circa 1/3 del suo volume normale. Riguardo alla parete della cisti essa seguendo sempre le serie appare dapprima formata da un esile strato di fibre connettivali con abbondanti nuclei allungati e con un rivestimento epiteliale allo interno. Questo rivestimento in qualche punto qua e là manca perchè è caduto e dove esiste è rappresentato da cellule appiattite lungo la parete collagena su uno o due strati, con nucleo chiaro e protoplasma abbondante, nella parte anteriore della cisti; mentre invece nella parte in cui aderisce al peduncolo le cellule sono di forma cubica piuttosto alte ben distinte le une dalle altre con nucleo basale rotondo, con cromatina abbondante e generalmente disposte su uno o più strati. La parete connettivale non si mantiene sempre uguale, nel punto in cui la cisti è più grossa ed esclusivamente nel suo tratto anteriore, quello cioè che non ha rapporti con il peduncolo, diventa assai alta, assume un aspetto omogeneo, perde i nuclei e prende con avidità la fucsina del Gieson; complessivamente quindi è in degenerazione ialina. Verso la fine la sua parete ed il suo rivestimento epiteliale è del tutto identico a quello delle vescicole ad epitelio cubico che si trovano nella porzione intermedia. Per il contenuto diremo che il lume appare ripieno in modo da mantenere distesa la parete di una sostanza che in certi punti è omogenea, amorfa, ma che in certi altri ha un aspetto a granuli ed a gocce. Questa sostanza dà la reazione della mucina, ma anche sebbene più lentamente e non in un modo così intenso quella della colloide (auranzia). Spesso frammiste a questa sostanza più frequentemente nelle vicinanze della parete si possono scorgere grossi nuclei vescicolari con protoplasma granuloso qua e là anche vacuolizzato. I nuclei di queste cellule sono sovente in preda a processi regressivi.

Per l'ipofisi propriamente detta tanto la parte ghiandolare quanto la porzione intermedia non presentano alcunchè di speciale che si possa mettere in rapporto con le alterazioni suddescritte. Nella neuroipofisi si ha una spiccata infiltrazione di cordoni provenienti dalla porzione intermedia e formati da grosse cellule basofile. Questo fatto, che fu parecchie volte riscontrato e che non ha per noi alcun significato speciale, fu variamente interpretato (Erdheim, Dialti, Bevacqua, Pende). Nello spessore della tenda dell'ipofisi si ha una discreta infiltrazione di elementi linfocitari; subito al disotto e tra essa e la capsula propria della ghiandola ove esiste un tessuto cellulo adiposo lasso, si ha una abbondante infiltrazione infiammatoria specie alle due estremità late-

rali della ghiandola. Questa infiltrazione è rappresentata (fig. 9) da grossi mononucleati, da piccoli elementi linfocitoidi, da cellule plasmatiche e da numerosissimi mono- e polinucleati con granulazioni eosinofili. Inoltre si possono scorgere due o tre per sezione delle grosse masse protoplasmatiche con due o tre nuclei irregolari.

A questo punto faremo osservare che la ricerca della spirocheta praticata in tratti della corteccia comprendenti le leptomeningi con i metodi appropriati ha avuto esito negativo.

Midollo spinale. — La dura madre è stata esaminata in due punti diversi alla regione lombo-sacrale ed alla regione dorsale.

Reg. dorsale. — Qua e là attorno a qualche lacuna vasale fra i fasci di fibre connettivali più interni si ha una discreta infiltrazione di elementi linfocitoidi; strie di questi elementi si scorgono anche fra fascio e fascio. Per il resto la meninge è normale.

Reg. lombo-sacrale. — Ciò che colpisce ad un piccolo ingrandimento è il notevole aumento dello spessore che raggiunge circa il triplo della norma. Per la descrizione si considera dapprima il 3° esterno e poi i due terzi interni. La parte più esterna ricordà il tipo della dura normale, formata da fasci connettivali stipati ad andamento ondulato e piuttosto scarsamente nucleati. Anche qua accanto alle lacune vasali si ha una discreta infiltrazione di elementi linfocitoidi che si infiltrano anche sotto forma di strie fra fascio e fascio. Nei due terzi interni l'aspetto va modificandosi, man mano si procede dallo esterno all'interno. Dapprima i fasci connettivali sono abbastanza stipati pur non avendo tutti la medesima direzione, giacchè alcuni di essi nei tagli appaiono sezionati trasversalmente, altri longitudinalmente ed in certi punti formano come dei vortici. Hanno nuclei fusati in quantità normale e presentano qua e là qualche stria di elementi linfocitoidi. In seguito invece si allontanano gli uni dagli altri dimodochè verso la superficie interna formano un irregolare intreccio, perdono i loro nuclei, si fanno man mano tumidi, gonfi, omogenei assumendo con avidità la fuxina del Gieson. Fra i fasci i vasi sono abbondantissimi, naturalmente vasi di neoformazione, ripieni alcuni di globuli rossi ben conservati, con rivestimento endoteliale bene manifesto, molti però con parete omogenea senza nuclei e brillante con il Gieson per ialinosi, alcuni con un piccolissimo lume centrale, altri infine trasformatisi per la tumefazione ialina della parete in cordoni pieni. In questo tessuto vi sono abbondantissimi elementi cellulari rappresentati da mononucleati alcuni grossi, altri del tipo dei piccoli linfocitoidi, da scarse cellule plasmatiche, da polinucleati, da cellule spugnose ed infine da fibroblasti nei diversi stadi evolutivi. Sparsi qua e là numerosissimi blocchetti e zolle e granuli di diversa forma, di una sostanza giallo solfo. In un punto in una maglia formata dalla trama connettivale suddescritta abbiamo visto una larga massa protoplasmatica larga, di forma rotondeggiante, a margini irregolari, con 8-9 nuclei grandi vescicolari con scarsissima cromatina accumulati su di un lato, avvolti nel protoplasma di questa cellula gigante due nuclei che ricordano i linfocitoidi, un polinucleato grosso e dei soliti granuli di color giallo solfo.

Aracnoide. — L'aracnoide è stata esaminata con tagli trasversali alle diverse altezze e sia nei punti lontani dalle cisti in cui aveva una apparenza normale, sia nei punti in cui essa appariva più spessa e questo, come già si è detto, avveniva nelle vicinanze delle cisti. Nei punti lontani si ha una stratificazione non abbondante prevalentemente formata da mononucleati linfocitoidi su di ambedue le facce più scarsa su quella che guarda la dura madre più abbondante su quella rivolta verso il midollo spinale. L'endotelio non è più riconoscibile. Qua e là fra fibra e fibra connettivale esistono strie di mononucleati. L'aracnoide in questi punti ha uno spessore normale o di poco aumentato. Negli altri punti essa è enormemente inspessita ed occupa con il suo spessore tutta l'altezza d'un campo microscopico Oc_2 Obb_4 (fig. 10). Tale inspessimento, debbo subito notare, non è eguale su tutta la circonferenza

della membrana, è evidentemente più spiccato nella regione posteriore. Per fare di essa una descrizione istologica precisa la divido secondo lo spessore in 3 zone: una esterna guardante cioè la dura madre, una intermedia, ed una interna guardante cioè il midollo spinale ed in contatto con le radici.

a) La zona intermedia rappresenta la primitiva aracnoide. Questa zona è ora rappresentata da uno strato ora più ora meno alto di fasci connettivali ad andamento prevalentemente longitudinale; nella parte centrale i fasci sono più stipati e con scarsi elementi fusati, sui lati invece specialmente verso la zona interna le fibre connettivali si dissociano, assumono andamenti diversi dimodochè vengono più che altro a formare un traliccio; qua e là le fibre si fanno tumide, tendono a diventare omogenee, i nuclei si fanno scarsi, e vanno assumendo con avidità la fucsina del Gieson. In tutta questa zona intermedia si ha una abbondante infiltrazione infiammatoria che pur mantenendosi sempre notevole è più scarsa nei punti in cui il tessuto è stipato, dove gli elementi dell'infiammazione formano delle strie fra fascio e fascio di fibre e dei cumuli. Questi elementi sono rappresentati da cellule linfocitoidi e da cellule plasmatiche piuttosto scarse.

b) Passando alla zona esterna si vede come essa sia rappresentata da una stria poco alta di elementi addossati alla parte intermedia e con scarso tessuto di sostegno per cui le cellule linfocitoidi e le scarse plasmacellule sembrano a contatto le une con le altre.

c) La zona interna è assai alta, essa è rappresentata da un'esile trama di fibre collagene che sono in rapporto di continuità con quelle della porzione intermedia e che pure formando un intreccio tendono ad assumere una disposizione longitudinale. Le cellule del connettivo sono abbondanti e sono rappresentate da giovani fibroblasti e dalle loro forme di passaggio fino ai fibroblasti maturi. Abbondantissimi sono inoltre gli elementi dell'infiltrazione infiammatoria (fig. 11). Questi sono rappresentati da mononucleati linfocitoidi, da cellule plasmatiche assai abbondanti in preda ai diversi fatti regressivi a cui si è accennato a proposito delle leptomeningi encefaliche, da eosinofili mono- e polinucleati. Abbondantissime sono inoltre quelle cellule spugnose di cui sarà detto più sotto.

Ovunque negli interstizi del tessuto esistono delle gocce, dei granuli disposti a strie, a cumuli di sostanza lipoidea (Sudan). Di questa sostanza se ne trova anche contenuta nelle cellule del connettivo, nei polinucleati ed in cellule globose, grosse, con nucleo o con due nuclei ovali del tutto simili alle cellule *granulo grassose* che compaiono nei processi distruttivi dell'asse encefalo-midollare. Le gocce lipoidee, in queste cellule hanno dimensioni diverse ed alcune di esse ne sono talmente ripiene così da non potersi più distinguere il nucleo. Inoltre si scorgono anche dei detriti cellulari, e dei granuli e dei blocchetti di varia forma che si debbono considerare come elementi diversi su cui sia avvenuta una deposizione di calcio. Numerosissime si sono qua riscontrate le cellule giganti, rappresentate da masse protoplasmatiche, di varia forma a strie, a lembi rotondeggianti, poligonali con cumuli di nuclei generalmente ovali. La quantità di protoplasma non è sempre in rapporto con il numero dei nuclei, giacchè vi sono cumuli di nuclei quasi senza protoplasma e viceversa ampî lembi di protoplasma con scarsi nuclei; in qualcuno degli elementi nucleari si possono riconoscere dei fenomeni di regressione. Qualcuna ha inglobato dei detriti cellulari e molte contengono delle gocce di sostanze sudanofile. Sempre in questa regione in una serie si è trovata una cavità di forma ovoidale occupante tutto un campo microscopico Oc_2 Obb_4, la cui parete interna appare rivestita da masse irregolari di protoplasma con cumuli di nuclei, appoggiantesi sopra la trama connettivale che in questo punto è stipata. All'interno di questa cavità, delle cellule giganti e dei detriti diversi (frammenti di fibre, granuli di cromatina) ed all'infuori nel connettivo un'abbondante infiltrazione di cellule plasmatiche e di cellule spugnose e di mononucleati linfocitoidi. In tutta questa zona poi si ha una grande quantità di vasi, generalmente piccoli, pieni di sangue, con rivestimento

endoteliale evidente ed esile parete collagena. Qualcuno però presenta la parete tumida, omogenea, brillante in degenerazione ialina. Dei globuli rossi e del pigmento ematico si scorgono negli interstizi del tessuto specie nei punti in cui i vasi appaiono abbondanti. Questo tessuto qua e là, specie nella regione posteriore, viene ad essere in contatto con le radici spinali che ad esso aderiscono, in certi punti anzi le avvolge completamente per cui esse vengono ad essere come inglobate (fig. 10).

Pia madre. — La pia madre sul rigonfiamento lombare è notevolmente ispessita per la neoformazione di grossi fasci connettivali, assai stipati ed addensantesi attorno ai vasi. V'è la solita infiltrazione infiammatoria la quale spicca in modo particolare attorno al sistema vascolare, anche qua oltre gli altri elementi, vi sono le solite cellule spugnose e granuli di sostanze lipoidee liberi ed anche inglobati specie nelle cellule del connettivo (Sudan) anche qua globuli rossi sparsi e granuli di pigmento ematico. Inoltre abbiamo notato sempre nei preparati per i grassi numerosi cristalli aghiformi. Nell'ispessimento della pia sono sovente conglobate le radici spinali per quei tratti che decorrono lungo il midollo. Nella regione cervicale l'inspessimento è meno evidente e l'infiltrazione infiammatoria è più che altro circoscritta attorno ai vasi. Riguardo a questi abbiamo notato che essi sono assai abbondanti quasi si direbbe essere intervenuta una neoformazione vasale, sono quasi tutti ripieni di sangue, tutti poi hanno le pareti più spesse che di norma. Nei vasi più piccoli e nelle vene l'inspessimento non interessa l'intima ed è non molto notevole, nelle arterie più grosse anche l'intima è proliferata. Per darne una descrizione considero l'arteria spinale anteriore: essa presenta la sua parete uniformemente, ma notevolmente inspessita. L'inspessimento prende tutte le sue tonache in modo proporzionato con una certa accentuazione per l'intima. Per l'avventizia si nota un aumento delle fibre collagene, con nuclei piuttosto abbondanti, abbondanti sono pure in essa i *vasa vasorum;* inoltre nella parte più periferica si ha una discreta infiltrazione di linfocitoidi e di plasmacellule. La media è pure abbondantemente sviluppata, ricca di elementi fusati, eguale in ogni tratto, l'intima ha proliferato regolarmente dimodochè il lume vasale non viene ad essere nè modificato nella forma nè spostato, ma solamente ristretto. L'inspessimento di essa determina la formazione di due strati di eguale altezza. Il primo, situato subito al di sotto dell'endotelio è rappresentato da fibre connettivali, stratificate regolarmente e con un proporzionato numero di nuclei e da esili fibre elastiche; il secondo interposto tra questo e la media ha grossolanamente un aspetto reticolato a strette ed ineguali maglie nelle quali sovente si scorgono cellule rotonde od allungate. Per la morfogenesi di questo strato essa così ci risulta: Per sfibrillamento o per neoformazione, dalla membrana fenestrata la quale persiste nella parte intermedia di questo strato reticolato si ha la produzione di nuove fibrille elastiche, più abbondanti le interne, più scarse le esterne alla membrana fenestrata stessa. Contemporaneamente si ha una iperplasia delle fibre connettivali le quali intrecciandosi fra di loro e con le nuove fibre elastiche dànno l'aspetto reticolato descritto. È da notarsi che alcuni vasi piccoli presentano le pareti in degenerazione ialina e che le alterazioni vasali sono maggiormente spiccate nella regione lombare del midollo e nelle vicinanze delle cisti.

Sostanza nervosa della regione lombare. — Esaminando macroscopicamente i preparati microscopici della regione lombare appare ben distinta per un colorito più chiaro che fa risaltare la sua forma caratteristica, la zona radicolare media (bandelletta esterna del Pierret). In questa zona con le colorazioni comuni si ha un tessuto formato prevalentemente da un traliccio di glia fibrillare. Le cellule della glia non appaiono però più numerose che di norma, i loro nuclei sono regolari, bene coloriti. Invece sono numerose le cellule granulograssose di diversa grandezza. Le fibre nervose si possono considerare come scomparse persistendone solo qua e là qualcuna, ma assai esile, invece sono numerose specie alla periferia della zona delle piccole lacune di forma rotondeggiante, contornate da un esile cerchietto di mielina al centro del quale, ora sì,

ora no, si può scorgere ancora un cilindrasse. Il medesimo aspetto si ha nella zona marginale di Lissauer. In ambedue queste regioni i vasi hanno le pareti assai spesse e quasi sempre in deneraziOne ialina, inoltre qua vi sono abbondantissimi corpora amilacea di tutte le dimensioni. Le cellule del corno anteriore complessivamente ci sembrano diminuite di numero, accanto poi a cellule normali, alcune appaiono rimpicciolite retratte con nucleo male distinguibile, altre si tingono fortemente in modo quasi omogeneo con i colori nucleari. Complessivamente sono abbondantemente provviste di un pigmento a minutissimi granuli e Sudanofilo. La glia fibrillare sempre nel corno anteriore fa la impressione di essere addensata e qua e là si scorgono limitate da essa, delle lacune di forma rotondeggiante, delle fessure che stanno ad indicare il posto delle cellule scomparse. I nuclei della glia sono normali, si ha invece l'impressione di una abbondanza di elementi vascolari (capillari) e di cellule a bastoncino. Attorno a qualche vaso più grosso nello spessore del corno si hanno delle cellule granulo-grassose e granulo-pigmentarie. Per il resto abbiamo notato questi fatti: la membrana limitante periferica di glia ci sembra aumentata di spessore. I fatti infiammatori a carico delle meningi molli accompagnano con qualche elemento i setti connettivali ed i vasi che dalla periferia si spingono nella sostanza nervosa, ma se si eccettua il solco mediano anteriore sono talmente scarsi da non doversi prendere in considerazione. I corpora amilacea che abbiamo già visti numerosi nella zona radicolare media ed in quella di Lissauer sono pure numerosi nella limitante di glia ed attorno al canale ependimale.

Sostanza nervosa al passaggio dal midollo dorsale al cervicale (fig. 12). — Esaminando ad un piccolissimo ingrandimento i preparati con il Weigert-Pal, appare scolorita nei cordoni posteriori una zona che comprende il fascio di Goll.

Il colorito chiaro è più netto nel fascio di destra che in quello di sinistra. A sinistra si presenta un po' sfumato il margine interno del fascio di Burdach, ma solamente per una sottile zona, a destra tale fascio appare normale. La zona scolorita non giunge fino alla commessura grigia, ne rimane separata da un tratto di colorito normale per cui si può ritenere integro il fascio ventrale del cordone posteriore. Al microscopio lo scolorimento appare determinato da una rarefazione più o meno accentuata delle fibre mieliniche determinata dal fatto che molte sono scomparse e che quelle che persistono appaiono come esilissimi cerchietti o come tenui punticini. In questa regione non ci sembra alterata la zona marginale di Lissauer.

Per la struttura microscopica, come risulta dai preparati con colorazioni nucleari, dovrei ripetere quanto ho già descritto per il midollo lombare; solo avendo incluso in colloidina ed avendo fatto di conseguenza delle sezioni piuttosto grosse, non mi è stato possibile stabilire con sicurezza se in questa regione le cellule granulo-grassose fossero più abbondanti che nella regione lombare. A proposito delle cellule del corno anteriore qua si ha l'impressione che esse siano ancora più scarse che nella regione lombare. Per il resto tutto è identico.

Radici spinali nello spazio interaracnoideo. Occorre considerare separatamente le radici sensitive dalle radici motorie.

Radici posteriori o sensitive. Esse furono esaminate a diverse altezze e saltuariamente nei punti in cui erano più numerose le cisti o gli esiti di esse, e nei punti da queste lontano e furono sezionate tanto nel senso longitudinale quanto in quello trasversale.

Radici sensitive della coda equina e della regione lombare: Abbiamo già accennato nella parte macroscopica e nella parte microscopica quando si è trattato della aracnoide e della pia come esse fossero spesso conglutinate fra di loro ed adese alle leptomeningi. Se si considerano però ora isolatamente ci appaiono subito più sottili che di norma ed inoltre per la compressione reciproca e per quella dei tessuti vicini modificate nella forma, invece di apparire cioè nelle sezioni trasversali circolari ci appaiono ovoidali, poligonali, ecc. Attorno ad esse non vi è più un esile velo collageno rivestito da un

endotelio come di norma, il rivestimento normale ha proliferato (fig. 13), dimodochè si può dire che su tutta la superficie delle radici in alcune di più in alcune meno ed anche sulla stessa radice in modo diverso da tratto a tratto, ora cioè più su di un punto della circonferenza, ora meno, si ha un alto strato che alle volte si confonde con il medesimo delle radici vicine o con l'identica proliferazione delle leptomeningi a cui già si è accennato. Questo strato è formato da una trama ora esile, ora stipata di fibre collagene, ora con scarse, ora con molte e giovani cellule del connettivo abbondantemente infiltrata da elementi vari rappresentati (fig. 14) da mononucleati linfocitoidi, da cellule plasmatiche, da cellule spugnose, da polinucleati, qualcuno anche con granuli eosinofili e da qualche cellula vescicolare piena di sferule ialine. Vi sono inoltre detriti amorfi che si impregnano ora vivamente con l'emateina, ora prendono il giallo del Gieson e che si debbono interpretare come residui capsulari e numerose cellule giganti inglobanti spesso detriti cellulari ed elementi diversi. Inoltre con il Sudan si mettono in evidenza granuli e sferule di sostanza grassa libera od inglobata in elementi a funzione fagocitaria. Gli elementi della infiltrazione infiammatoria non s'arrestano alla periferia, bensì sovente si spingono fra i diversi fascetti che compongono la radice specie in vicinanza dei vasi. Dei vasi ve ne è un numero straordinario sia nell'interno dei fasci sia nel tessuto proliferato (fig. 15). In una piccola radice ne ho contati 150 e tutti si può dire sono distesi e pieni di sangue. Ve ne sono di tutte le grandezze, la parete alle volte è formata da un cerchio di elementi endoteliali appoggiati, ma non sempre ad una stria collagena ora più ora meno spessa e normalmente nucleata; ora invece la parete è alta, omogenea, brillante, senza nuclei per degenerazione e tumefazione ialina del connettivo, giungendo spesso la tumefazione a determinare l'obliterazione completa del lume ed a trasformare il vaso in un cordone omogeneo.

Alle volte invece e ciò nei vasi più grossi, tutte le tonache appaiono in modo uniforme inspessite e sclerotiche ed in certe arterie che si trovano fra le fibre della periferia del fascio o nel tessuto che l'avvolge si hanno alterazioni più caratteristiche. L'intima è notevolmente inspessita in modo quasi sempre uniforme ed eguale su tutta la circonferenza. Tale ispessimento è determinato dalla presenza di fascetti collageni non a contatto intimo fra di loro, ma formanti quasi una trama nelle cui lacune si riscontrano elementi cellulari ovali o rotondi, la media appare assottigliata con scarsi elementi propri del connettivo; l'avventizia invece forma all'intorno dei vasi un ampio alone connettivale, alle volte scarsamente alle volte ben provvisto di nuclei. Riguardo al comportamento delle fibre elastiche diremo che generalmente non si ha più una vera membrana fenestrata, si hanno invece nelle sezioni trasversali dei vasi delle esili strie non continue d'aspetto granuloso a disposizione concentrica assai scarse nella zona proliferata dell'intima, dove la più centrale è situata ad una certa distanza dall'endotelio, più numerose ed un po' addensate nella zona normalmente occupata dalla membrana fenestrata. Al di fuori di essa se ne scorge ancora qualcuna sempre assai esile e non continua. Frequentemente attorno ai vasi sia arterie che vene si ha una infiltrazione di elementi linfocitari, di cellule plasmatiche, di cellule spugnose e questo tanto per i vasi che si trovano fra le fibre delle radici quanto per quelli che si trovano al di fuori di esse. Gli elementi infiammatorii spesso infiltrando ad anello completo tutta l'avventizia invadono anche la media spingendosi sino al limite esterno dell'intima proliferata. Le fibre nervose per effetto di questo grande numero di vasi, per la loro distensione, per la frequente ed assai spiccata tumefazione ialina delle loro pareti appaiono compresse e stipate.

Esaminandole poi ad un forte ingrandimento già nei preparati con le colorazioni comuni si nota la scomparsa della mielina e dei cilindrassi per cui rimangono le guaine perineurali (Key e Retzius) vuote ed accasciate. Spesso in vicinanza dei vasi queste guaine vanno incontro ad un processo di iper-

plasia per cui esse non sono più riconoscibili come tali giacchè formano un tutto omogeneo. Specialmente poi nelle sezioni secondo l'andamento delle fibre si nota una straordinaria quantità di nuclei allungati, sottili quasi a contatto gli uni con gli altri con le estremità in modo da formare delle strie assai vicine e parallele le une alle altre. Tutto questo ho notato per le radici sensitive della regione sacrale e lombare, ma con intensità diversa fra radice e radice. Salendo più in alto nella regione *dorsale* ho trovato delle radici che se si eccettua un modesto ispessimento ed una modesta infiltrazione infiammatoria del velo collageno periradicolare si potevano ritenere normali. Nella *regione cervicale* le radici hanno un aspetto pressochè identico a quello della regione dorsale, se si eccettua un gruppo di radici che aveva rapporti di contatto con quel grappolo di cisti descritte al passaggio della regione cervicale alla dorsale, per le quali l'aspetto richiamava quello descritto per le radici della coda equina. Per queste radici cervicali sono ricorso anche al metodo di Weigert-Pal ed ho constatato come in esse la mielina eccettuata qualche fibra era quasi completamente scomparsa, ridotta qua e là a esili cerchielli, a qualche bolla scolorita, prendendo sopravvento invece i soliti nuclei allungati a file ravvicinate.

Radici motorie od anteriori. Anch'esse furono esaminate a diverse altezze. Alla coda equina e più su nella regione lombare il loro aspetto ricorda quello delle radici sensitive sia per l'inspessimento e l'infiltrazione infiammatoria del velo collageno che le circonda, sia per la grande abbondanza dei vasi che presentano le stesse alterazioni descritte poco innanzi, solo si può ritenere che tutti questi fatti siano meno accentuati. Ne diversifica invece perchè generalmente persistono ancora i cilindrassi e le guaine mieliniche. Tuttavia abbiamo visto delle radici in cui i cilindrassi e le guaine mieliniche erano completamente scomparsi ed in cui si avevano i soliti nuclei allungati quasi a contatto con le loro estremità a strie parallele, e radici in cui la presenza di questi nuclei era limitata a zone alla periferia dei fasci, attorno ai vasi ed anche nell'interno dei fasci stessi. Nella regione cervicale dove i fatti flogistici sono meno accentuati e dove si è applicato anche il Weigert-Pal si è notato che accanto a radicole in cui le fibre sono profondamente alterate ve ne sono altre in cui le fibre sono indenni. Le alterate sono già tali subito nelle vicinanze del midollo come ad una certa distanza ed in esse la mielina appare scolorita, ridotta ad esili strie non continue, a bolle pallide (fig. 16 e 17) ma in mezzo a queste vi sono gruppi di fibre un po' sottili sì, ma in cui la mielina ha assunto una bella tinta perfettamente normale.

Spazio interaracnoideo. — Noi abbiamo sin qua considerato e le radici spinali e la pia e l'aracnoide isolatamente pure accennando al fatto che le radici spinali erano mantenute spesso aderenti alle leptomeningi ed erano anche di sovente conglutinate fra di loro. Considerando ora le cose più minutamente dobbiamo aggiungere che questa adesione è determinata dalla proliferazione che abbiamo descritta a proposito delle leptomeningi e delle radici per ciò che riguarda parti già fra di loro vicine, mentre invece è determinata a distanza da setti e trame che intrecciandosi in tutti i sensi vengono per così dire ad obliterare lo spazio sub-aracnoideo.

Questi sono rappresentati da fibre di natura connettivale ora tenui, ora spesse, ora recenti, ora antiche, ma sempre più o meno abbondantemente infiltrante dai soliti elementi infiammatori. Ora quasi libere nello spazio subaracnoideo così modificato, ora adese per un picciuolo, o mediante un lato della loro superficie, ai vasi, alle leptomeningi, alle radici, ora inglobate completamente nel tessuto di proliferazione che parte da tutti i punti accennati (leptomeningi - radici - briglie connettivali) vi sono le formazioni cistiche a cui si è accennato nel reperto di autopsia. Queste formazioni cistiche sono nei diversi stadi della loro esistenza che noi consideriamo separatamente.

Cisti giovane (fig. 18). — Nella parete della cisti si distingue incominciando dall'esterno un orlo che assume con avidità i colori acidi (eosina) a struttura omogenea con esili ciglia, non continuo, ma interrotto di tratto in tratto. Il limite interno di questo orlo è ondulato, al di sotto v'è uno strato formato da esili fibrille che si colorano in roseo con il Gieson e che tendono ad assumere una disposizione circolare; più al disotto uno strato più alto formato dalle stesse fibrille a disposizione reticolata. Le maglie di questo tessuto si fanno più ampie verso il limite interno il quale si confonde, si sperde con il contenuto della cisti che dapprima si trova anche fra le maglie del reticolo ivi coagulato dai fissatori. Le interruzioni dello strato omogeneo immettono in un sistema canalicolare, lacunare che è situato nello spessore dello strato reticolato. In un punto si scorge una massa che determina una rilevatezza, una bozza sulla parete cistica. Questa bozza è sempre rivestita dalla cuticola che si continua sui due lati con la cuticola della cisti stessa, solamente qua ha un aspetto lievemente mammellonato. Inoltre in certe sezioni vi si scorge in essa una disposizione a villi separati da fessure che sembrano tubi ghiandolari. Qui le fibrille dello strato reticolato, assumono una netta disposizione radiale, e si osserva pure l'apparato canalicolare. Nel tessuto reticolato si trovano dei corpicciuoli più o meno grossi che si colorano in violetto con l'emateina. I più grossi si colorano un po' più in pallido e presentano al centro un'area di forma rotonda un po' scolorita, i più piccoli si colorano più intensamente, in modo uniforme ed inoltre presentano il loro margine un po' frastagliato, questi ultimi si trovano specialmente nella formazione a villo. Solamente poi qua si notano delle granulazioni e delle gocce che si tingono giallo con il Gieson e che si potrebbero ritenere prodotti dal metabolismo del parassita. Inoltre lungo le fibrille dello strato reticolato e quello dello strato radiale numerosissimi piccoli corpicciuoli di forma rotonda più piccoli della metà di un comune linfocita, basofili che s'addensano a formare uno strato quasi continuo al disotto della cuticola.

Cisti di media età (fig. 19). — Se si colpisce una di queste cisti con tagli seriali e se si tiene presente come paragone la cisti giovane si nota: La cuticola esterna è assai più spessa ed evidentemente mammellonata a piccoli mammelloni separati da lievi insenature, non si scorgono affatto ciglia. Lo strato reticolare è aumentato notevolmente e si spinge formando delle specie di papille tonde all'estremità separate da profonde insenature ad occupare buona parte della cavità della cisti. Questo strato reticolare è rivestito anche verso l'interno da una cuticola simile a quella descritta sulla superficie esterna. Sparso nel tessuto v'è tutto un irregolare sistema di canalicoli la cui parete appare costituita da un addensamento di fibrille. Spesso si può scorgere la divisione di questi canalicoli in altri di calibro diverso. Inoltre si notano anche delle cavità che potrebbero essere interpretate come cisti figlie o come derivanti dalla sezione delle insenature, di forma rotonda, con la parete simile per il resto a quella che si nota sulla superficie interna ed esterna della cisti. Nello strato reticolare sono sparsi i piccoli granuli basofili (fig. 20) che s'addensano a formare uno strato quasi continuo al di sotto delle zone cuticolari e numerosissimi quei corpicciuoli che si tingono con avidità con l'emateina. Di questi pochi conservano la forma ovoidale, molti invece presentano la superficie irregolare d'aspetto moriforme e si colorano in bleu scuro, qua e là si scorgono blocchetti di sostanza calcarea, qualche cellula grossa, rotonda, con una membrana bene evidente ripiena di detriti, e qualche globulo rosso senza nessuna apparente formazione vasale e goccie di sostanza lipoidea. Nella cavità centrale e nelle piccole cavità sparse nella zona reticolare una sostanza grumosa che si può scorgere anche nei canali ed a bolle sulla superficie esterna della capsula dove i canali vengono a comunicare con l'ambiente.

Cisti antiche (fig. 21). — La cavità centrale è ridotta ad una fessura o è completamente scomparsa per il collabire delle pareti nelle quali non si può riconoscere più alcuna struttura giacchè tendono ad assumere in modo uni-

forme i colori di fondo. Qua e là però si scorgono disseminati senza alcun ordine corpi di diverse forme e blocchetti che dànno la reazione del calcio. In uno stadio più antico ancora non si scorgono che frammenti e detriti di capsule.

Ora che abbiamo considerato così isolatamente le cisti dobbiamo considerarle nei loro rapporti con tessuti circumambienti.

Le cisti giovani, quelle del primo tipo descritto, sembrerebbero libere nella maggior parte dei casi, solo qualcuna appare riunita ai tessuti vicini da un tralcio di tessuto connettivo ove, oltre agli elementi proprî del connettivo si trova anche qualche mononucleato linfocitoide, qualche cellula plasmatica e qualche cellula spugnosa. Complessivamente però si tratta di ben poca cosa. Le cisti in uno stadio più avanzato a pareti però integre sono circondate senza però venirne a contatto od al più se questo avviene, solo per un breve tratto della loro superficie esterna, con una specie di buccia che si appoggia, alle volte con solo qualche punto, o si confonde con il tessuto di proliferazione o delle leptomeningi o delle radici spinali, in modo speciale però delle radici spinali. Questa buccia risulta formata da tessuto connettivo con fibrille ondulate e con nuclei normali più stipato e più antico nella parte centrale, quella cioè verso la cisti, più lasso a struttura quasi reticolare nella parte più esterna. In ambedue questi strati v'è infiltrazione infiammatoria, più abbondante però e con caratteri particolari nello strato di connettivo lasso. Infatti mentre nello strato più interno vi sono scarsi linfociti, qualche polinucleato e qualche cellula spugnosa accompagnati a detriti cellulari a granuli calcarei ed a gocce di natura lipoidea, libere o inglobate in cellule granulo-grassose e nelle cellule fisse del connettivo, e qualche cellula gigante, nello strato di connettivo lasso a struttura quasi reticolare abbondantemente provvisto di vasi di neoformazione, l'infiltrazione infiammatoria è fittissima. Essa nella parte più esterna è rappresentata in modo speciale da linfociti e da cellule plasmatiche e da scarsi polinucleati, ma meno che ci s'avvicina allo strato di connettivo stipato sono invece abbondantissime le cellule spugnose.

Descriviamo ora ciò che si vede quando la cisti è in una fase involutiva avanzata. Attorno ad una cisti degenerata e con pareti accasciate e collabite fra di loro, in intimo contatto ed anche nello spessore della cisti stessa si scorgono numerosissime cellule giganti cariche di frammenti di capsula (granuli, masse calcaree, ecc.) e formanti come un anello completo attorno ad essa. All'infuori e frammiste alle cellule giganti v'è un tessuto amorfo infarcito da residui di elementi nucleari e da granuli calcarei in parte liberi ed in parte inglobati in cellule fagocitarie e da gocce di sostanza lipoidea, circondato a sua volta da un alto strato connettivale di cui la parte più interna è formata da fibre stipate, con elementi maturi e con scarsa infiltrazione infiammatoria, mentre la parte più esterna, quella che s'appoggia al tessuto circumambiente, è formata da connettivo lasso a struttura quasi reticolata e con cellule linfocitoidi, plasmatiche e spugnose ed abbondante neoformazione vasale.

Dobbiamo ora notare che da questo aspetto si passa per gradi ad altri due stadi evolutivi che si sono potuti riscontrare con frequenza. Il primo di questi stadi ha il seguente aspetto: La membrana della cisti è quasi completamente scomparsa e così anche i detriti amorfi che abbiamo visti precedentemente, rimane una lacuna tappezzata all'intorno da cellule giganti e nella cui cavità si può scorgere qualche cellula gigante ancora in funzione fagocitaria (fig. 22). Lo strato continuo di cellule giganti s'appoggia ad una buccia connettivale abbastanza stipata verso l'interno più lassa verso l'esterno dove si ha la solita infiltrazione (fig. 23) ed una abbondantissima neoformazione vasale.

Nel secondo ed ultimo stadio tutti gli elementi della cisti sono scomparsi, le cellule giganti pure e la lacuna occupata dalla cisti è invasa dalla proliferazione del tessuto della capsula dimodochè si può ritenere essere intervenuta la connettivazione della cavità.

Complessivamente quindi mettendo in relazione ed i periodi evolutivi delle cisti e la reazione circumambiente saremmo del parere che il loro reciproco rapporto debba essere questo: Attorno alla cisti si ha dapprima una proliferazione del connettivo (semplice traliccio di tessuto connettivo scarsamente infiltrato nelle forme giovani, e connettivo più maturo nella parte più centrale delle cisti vecchie) a cui per effetto del metabolismo del parassita si aggiunge l'infiltrazione infiammatoria che s'accentua quando la cisti degenera. In questo siamo d'accordo con il Guccione. I residui delle cisti degenerate poi vengono inglobati distrutti della cellule giganti per cui al termine della loro opera rimane una cavità la quale può secondariamente essere riempita dalla proliferazione connettivale circostante.

Riteniamo ora opportuno di parlare anche di quelle cellule che sin qua abbiamo chiamato spugnose e che abbiamo sempre riscontrate nelle infiltrazioni infiammatorie di questo nostro caso, ed in modo speciale nelle zone intorno alle cisti, unitamente alle cellule plasmatiche. La loro forma è generalmente rotondeggiante o poligonale, però alle volte per adattamento all'ambiente assumono anche forme a lembo, allungate; la loro grandezza varia da quella di una comune plasmacellula, a dimensioni assai superiori. Riguardo al protoplasma esso forma una fine e regolare rete a maglie sempre identiche. Il nucleo è generalmente spostato verso la periferia, ha forma quasi sempre rotonda ed è grosso come quello di una comune cellula plasmatica con cromatina a blocchetti ed a strie. Nelle cellule più grosse il nucleo si rimpicciolisce, si frammenta spesso, e scompare di modo che appaiono delle masse reticolate senza nuclei. Per le proprietà tintoriali esse furono visibili con tutti i mezzi adoperati. Per il loro aspetto potrebbero essere confuse con le Gitterzellen, dalle quali se ne differenziano in modo speciale e per la regolarità ed uniformità del reticolo, e per la reazione dei grassi. Infatti usando il Sudan con pezzi in formalina e sezionati al congelatore abbiamo scorto queste cellule con le maglie sempre vuote accanto a delle vere e delle proprie cellule granulo-grassose. Per questi loro caratteri morfologici e tintoriali e per il fatto di averle trovate sempre nelle vicinanze o miste a delle cellule plasmatiche in vari stadi d'involuzioni le identifichiamo con le cellule plasmatiche in degenerazione vacuolare descritta dal Papadia.

Si sono esaminati i *nervi radicolari* a tutte le altezze quasi sempre con tagli seriali che comprendevano un tratto di radici ancora nello spazio interaracnoideo, l'imbuto formato dalla aracnoide e dalla dura madre nel punto in cui esse fuoriescono, il N. radicolare propriamente detto, il ganglio spinale e per un certo tratto il N. misto al di fuori di esso. Dal lato anatomico confermiamo le ricerche già da uno di noi fatte su questa regione a proposito di uno studio sulla patogenesi della tabe dorsale (1) specialmente per ciò che riguarda lo sfibrillamento della porzione sensitiva al passaggio attraverso la dura madre ed in prossimità del polo centrale del ganglio spinale aggiungendo però che nei nervi radicolari lunghi (ultimi nervi radicolari) nel tratto intermedio fra la dura madre ed il ganglio la porzione sensitiva ritorna compatta. Dal lato istopatologico per ciò che riguarda il nostro caso cercheremo di riassumere e di concretare quello che l'esame di un gran numero di sezioni ci ha fatto vedere. In linea generale nell'imbuto formato, come si è detto, dalla aracnoide e dalla dura madre, i processi proliferativi e l'infiltrazione infiammatoria a carico di queste due membrane sono notevoli sì, ma rispecchiano le condizioni generali di esse.

La dura madre in questo punto presenta, come al solito, una abbondante infiltrazione linfocitaria a strie ed a cumuli fra le sue lamelle, e sulla sua faccia interna una notevolissima proliferazione di connettivo che forma una trama, una rete ove oltre agli elementi del connettivo giovane ed ai vasi si

(1) P. Verga. *Per la patogenesi della tabe dorsale.* Rivista di Patologia Nervosa e Mentale, vol. XXVIII, 1923, fasc 5-6.

ha una spiccata infiltrazione dei soliti elementi; al di fuori di essa il tessuto epidurale è pur esso infiltrato. L'aracnoide pure ha proliferato ed è infiltrata dai soliti elementi come pure il velo collageno che normalmente riveste le radici. I vasi invece in questo tratto presentano più spiccata che altrove la tumefazione ialina. Nel nervo radicolare l'epinervo che è dato dalla dura ne presenta anche le medesime alterazioni. All'interno di esso si trova un tessuto formato da giovani trame collagene raramente stipate generalmente assai lasse formanti come un groviglio tendente ad assumere una disposizione grossolanamente concentrica attorno ai fasci nervosi. Questo connettivo, che è una continuazione dell'aracnoide e del velo collageno che riveste le radici nello spazio interaracnoideo, presenta le medesime alterazioni delle due membrane in parola, quindi è anch'esso proliferato ed infiltrato dai soliti elementi (cellule plasmatiche e cellule spugnose, linfocitoidi, eosinofili e cellule giganti); inoltre, specie nei primi tratti, si possono scorgere psammoni, gocce di sostanza lipoidea e in un punto anche una cisti con pareti accasciate che ho potuto seguire in numerose sezioni seriali. I vasi presentano la solita spiccatissima tumefazione ialina. Complessivamente, è da rilevarsi che i fatti proliferativi ed infiltrativi di questa regione rispecchiano quelli descritti nelle altre regioni. Il processo infiammatorio nel nervo radicolare avvolge tanto la porzione sensitiva che la porzione motoria, senza alcuna predilezione speciale alle volte più una, alle volte più l'altra e sovente s'infiltra all'interno dei fascetti e fra fibra e fibra. Questo fatto si verifica tanto per la porzione sensitiva quanto per la porzione motoria, ma in questa più raramente, saltuariamente nei diversi tratti, in vicinanza dei vasi e complessivamente in modo generalmente più scarso. Invece nella porzione sensitiva l'invasione è spiccatissima specie in vicinanza del ganglio ed in prossimità della dura madre, alle due estremità cioè del nervo radicolare, dove i fascetti sono più dissociati. I vasi nell'interno dei fasci sono generalmente in degenerazione ialina e circondati alle volte da anelli e cumuli di linfocitoidi, cellule plasmatiche ed anche cellule spugnose. Per le fibre si considerano separatamente la porzione sensitiva dalla motoria. *Per le prime* già con le colorazioni comuni, nelle generalità dei tratti esaminati, non si notano più nè cilindrassi, nè la mielina, le guaine perineuriche sembrano inspessite ed il loro lume o vuoto o scomparso. Si scorgono file parallele di nuclei allungati quasi a contatto gli uni con gli altri con le loro estremità. Con il Weigert-Pal le guaine mieliniche sono scomparse residuandone solamente qualche esile stria non continua. Questo rappresenta il grado più progredito della alterazione che si verifica in pochi nervi radicolari, invece nello stesso nervo radicolare ed alle volte nello stesso fascetto di fibre, sempre però nella porzione sensitiva, si scorgono sottili fibre normali con mielina che assume una tinta azzurro cupa con il Weigert e fibre grosse in cui la mielina, forse per una modificazione chimica, assume un colorito tendente al marroncino e fibre in cui la mielina è completamente scomparsa, ed è intervenuta una moltiplicazione degli elementi cellulari (Weigert-Pal, carminio). *Per le fibre motorie* la sofferenza è in linea generale meno accentuata, però debbo dire che in alcuni nervi radicolari era uguale per intensità o superava quella della porzione sensitiva (fig. 24). In alcuni poi ho riscontrato che accanto a gruppetti di esili fibre normali con nuclei abbondanti sì da far pensare ad un fatto di rigenerazione, esistevano anche fibre con mielina e nuclei normali, e fibre con mielina ad esili strie ed a bolle scolorite. Queste alterazioni a carico del nervo radicolare furono riscontrate in due nervi radicolari cervicali ed in due nervi radicolari della regione sacrolombare, con una accentuazione speciale per questi ultimi. Un nervo radicolare della regione dorsale media non presentava che alterazioni di poco conto. Per ciò che riguarda i gangli spinali dobbiamo notare quanto segue: la capsula connettivale generalmente è normale; solo qua e là si può scorgere qualche stria o qualche cumulo di mononucleati linfocitoidi, ma certo ben poca cosa. Invece alcune cellule nervose appaiono rattrappite con nucleo d'aspetto moriforme,

rimpicciolite fino alla scomparsa sì da aversi delle capsule vuote od al più con dei lembi di protoplasma granuloso. Ciò che poi colpisce maggiormente anche ad un piccolo ingrandimento è la proliferazione della parete capsulare, dimodochè essa appare alta e fittamente nucleata. Per gradi si giunge a capsule le quali hanno invaso tutto lo spazio occupato dalla cellula risultandone così dei globi che per la natura degli elementi cellulari si identificano come globi endoteliali (fig. 25). Qua e là attorno a qualche capsula ho notato una evidente infiltrazione di elementi linfocitoidi che si spinge ad invadere la capsula ed anche lo spazio pericellulare (fig. 26). Nelle cellule rimaste il pigmento è piuttosto abbondante. Nel nervo misto, che fu seguito anche per più di un centimetro al di fuori del polo distale del ganglio spinale, non si sono più riscontrati fatti infiammatori a carico dell'elemento mesenchimale e dei vasi, ma sia con le colorazioni comuni sia con il Weigert-Pal si riscontrarono numerosissime fibre degenerate (fig. 27) accanto a fibre normali ed a fascetti di fibre che si potrebbero considerare come rigenerate.

Crediamo ora opportuno di far precedere alla discussione clinica alcune considerazioni d'ordine anatomo-patologico che scaturiscono dall'esame macro e microscopico.

Le alterazioni a carico dei polmoni sono di natura evidentemente tubercolare come sono di probabile natura sifilitica quelle della aorta. Più interessante è il reperto del mesentere per cui si può formulare la diagnosi di mesenterite retrattile. Noi non ci addentreremo nella interpretazione di questa forma nota nei suoi aspetti ai nostri chirurghi ma di difficile conoscenza riguardo alla etiologia ed alla patogenesi. Diremo solamente che nelle nostre autopsie fu notata di frequente nei vecchi erniosi. Nel caso in parola essa può far parte della peritonite diffusa pregressa testimoniata da briglie, aderenze la quale potrebbe essere a sua volta legata tanto al processo tubercolare come anche al processo luetico.

Ma ciò che v'è di più interessante nel nostro caso è la presenza delle cisti, accompagnate ad una intensa meningite, ad alterazioni delle radici spinali, ad alterazioni del midollo spinale propriamente detto.

L'esistenza d'alterazioni a carico delle meningi nei casi di cisticercosi cerebrale fu rilevata per prima da Romberg nel 1823 e furono poscia descritte, sia dal lato macro che microscopico, da quasi tutti gli autori che s'occuparono dell'argomento. È da rilevarsi poi il fatto che da un gran numero di autori (Henneberg, Kocher, Schob, Krause, Alfeyewsky, Biondi, Papadia, ecc.) queste alterazioni non solo furono osservate nelle vicinanze delle cisti, ma anche nelle zone del tutto libere e lontane dai parassiti. Il quadro istologico di questa meningite è assai diverso da caso a caso e ciò in rapporto con i diversi gradi di sviluppo e con i fenomeni di regressione delle cisti. Non citeremo i diversi quadri riportati dai diversi autori, che dal più al meno s'assomigliano tutti, perchè questo ci porterebbe troppo lungi e perchè già essi si trovano riassunti in un recente lavoro del Forni. Per nostro conto ci limite-

remo a stabilire i caratteri differenziali tra la meningite che abbiamo riscontrato con le comuni meningiti luetiche. Noi riteniamo che:

per l'intensità generale del processo che assume proporzioni veramente imponenti;

per la maggiore intensità del processo infiammatorio nei punti più prossimi alle cisti;

per i diversi stadî di età del processo stesso;

per la grande abbondanza di cellule giganti che si debbano ritenere da corpi stranieri;

per la enorme quantità di cellule plasmatiche in preda ai diversi processi degenerativi del tutto simili a quelli descritti dal Papadia in un altro caso di cisticercosi;

per la presenza di mono e polinucleati eosinofili trovati quasi costantemente in queste forme;

per la grande quantità di detriti capsulari, di granuli di calcio e di pigmento sparsi ovunque fra le trame delle leptomeningi;

per la grande quantità di sostanze lipoidee libere ed inglobate in cellule granulo-grassose, in cellule giganti, nelle cellule fisse del connettivo;

per le alterazioni vasali che nel loro complesso non rispecchiano il tipo della endoarterite luetica;

per il fatto che gli infiltrati vasali non assumano mai la forma di noduli su di un punto dell'avventizia vasale, ma sono sempre distribuiti in modo regolare all'intorno di essi;

per la scarsa partecipazione diretta dell'elemento nervoso al processo infiammatorio;

per la mancanza di altre alterazioni nell'asse encefalo midollare (gomme, rammollimenti ischemici, ecc.):

per la mancanza infine del reperto della spirocheta ricercata con i mezzi più idonei;

la meningite da noi descritta sia abbastanza bene differenziabile dalla meningite luetica.

Consideriamo ora le alterazioni delle radici e del midollo spinale. Che nei casi di cisticercosi dell'asse encefalo midollare anche indipendentemente dalla sede delle cisti parassitarie si possa riscontrare la degenerazione e la scomparsa di sistemi di fibre è noto a coloro che si sono occupati di questo argomento (Stieda, Goldstein, Alfeyewsky, ecc.). Venendo più particolarmente al midollo spinale ricordo alcuni casi ben noti.

Henneberg (1912) ricorda un caso in cui la meningite cisticercotica aveva indotto nelle radici spinali posteriori ed esclusivamente in queste una degenerazione tanto ampia quanto è rara vedere nella stessa tabe dorsale. Nel caso di Rosenblath (1913) v'era bensì una meningite cisticercotica e degenerazione del fascio di Goll e dei fasci piramidali, ma queste degenerazioni erano con ogni probabilità in rapporto ad una cavità a carattere siringomielico ri-

scontrata a livello del midollo dorsale inferiore. Meyer (1906) in una donna sessantacinquenne morta due anni dopo dall'inizio di una sintomatologia per cui si fece diagnosi di sclerosi laterale amiotrofica riscontrò sulla faccia interna della dura madre encefalica 9 cisticerchi morti ed uno nella pia infossati nella circonvoluzione frontale ascendente di sinistra con usura della corteccia. Al midollo v'era degenerazione dei fasci piramidali e delle corna anteriori e microscopicamente esisteva attorno ai vasi del midollo e più attorno a quelli del midollo allungato e del ponte una forte infiltrazione avventiziale con linfociti e plasmacellule. Anche la pia del midollo era qua e là infiltrata da linfociti. L'A. pare ammetta trattarsi della mera coincidenza di una sclerosi laterale amiotrofica, ma all'azione del parassita egli farebbe almeno risalire con riserva i fatti flogistici piali e perivascolari. Altri però dopo di lui, così riferisce il Guccione, hanno interpretato il suo caso con minori riserve. Rosenblath lo pone fra quelli clinici di cisticercosi midollare e Alfeyewsky sembra ammettere che anche la degenerazione « primaria » dei fasci piramidali e delle cellule anteriori sia stato l'effetto delle tossine parassitarie.

Rimangono assai dubbii due antichi casi quello di Hirt (1867) e di Oppenheim (1891) in cui clinicamente si fece diagnosi di tabe dorsale e nei quali all'esame macroscopico fu riscontrata una cisticercosi delle meningi spinali. L'esame microscopico per il caso di Oppenheim mise in evidenza una meningite cisticercotica, per quello di Hirt esso fu poco conclusivo.

Per quello che riguarda il nostro caso noi abbiamo notato a carico del midollo spinale anzitutto una degenerazione dei cordoni posteriori. Questa degenerazione è a tipo nettamente radicolare, ma se si considerano i cordoni posteriori nella regione cervicale inferiore (fig. 12) si vede come le parti degenerate oltre che essere assimetriche il che può avvenire anche nella tabe dorsale, è assai più irregolare che nella tabe stessa pur volendola considerare anche nelle sue fasi iniziali. Considerando ora le alterazioni delle radici spinali sia anteriori che posteriori noi vediamo che esse vanno di pari grado con la presenza delle cisti e con la meningite cisticercotica; infatti nella regione cervicale sono solamente alterate quelle in rapporto diretto con un gruppetto di cisti. Per esse l'infiltrazione infiammatoria nella porzione mesenchimale con i soliti elementi è intensissima ed è abbondantissima la neoformazione vasale, il che non si verifica nella tabe, dove i processi infiammatori in questa regione sono assai scarsi. Inoltre qua troviamo una discreta ed alle volte notevole degenerazione anche delle radici motorie mentre nella tabe esse solo scarsamente degenerano.

Per le alterazioni del nervo radicolare si sono tenuti presenti e confrontati i preparati fatti da uno di noi a proposito di uno studio sulla patogenesi della tabe dorsale, studio fatto su di un caso di tabe recente ed un caso di tabe antico. Orbene, il confronto non regge. Nella tabe dorsale il processo infiammatorio a carico dell'elemento mesenchimale è si può dire quasi esclusivamente e preponderatamente localizzato a questa regione ed è rappresentato

quasi esclusivamente da cellule linfocitoidi e da scarse plasmacellule nel caso recente, da un tessuto sclerotico, vera cicatrice, nel caso antico. Qua invece il processo infiammatorio a carico degli involucri del nervo radicolare è una continuazione del processo meningitico generale e ne ha la stessa intensità e gli stessi elementi (cellule linfocitoidi, abbondantissime cellule plasmatiche anche nelle fasi degenerative, eosinofili, cellule giganti da corpi stranieri, detriti di cisti, ecc., ecc.). In queste regioni i fasci di fibre pertinenti alle radici posteriori sono assalite in modo assai più accentuato delle fibre pertinenti alle radici anteriori, ma questo è in rapporto alle particolarità anatomiche a cui si è accennato.

Un ultimo punto forse da mettere più in luce, riguarda le alterazioni a distanza, le alterazioni cioè delle zone in cui non furono riscontrate le cisti, rappresentate per il nostro caso dalla leptomeningite cerebrale e dalla ependimite ventricolare. Queste lesioni analoghe a quelle riscontrate da altri autori nei casi di cisticercosi (Henneberg, Kocher, Schob, Krause, Alfejewsky, Papadia, ecc.) sono da attribuirsi alla azione tossica irritativa esercitata a distanza dal cisticerco per l'intermediario del liquido cefalorachidiano, azione tossica dimostrata anche sperimentalmente da Borrel, Schlagdenhausen e Moursen, ecc., ecc.) e della quale se ne parla esaurientemente nei lavori del Forni e del Guccione.

Ora riassumendo e cercando di interpretare le alterazioni riscontrate diciamo:

Nel caso nostro si è avuta la rarissima localizzazione di un cisticerco recemoso nelle meningi spinali. L'infezione risale a parecchio tempo come lo dimostrano le cisti a diverso periodo di sviluppo e di involuzione. La meningite cisticercotica caratterizzata da speciali elementi, e le cisti situate nello spazio subaracnoideo hanno alterato le radici spinali sia anteriori che posteriori. L'alterazione poi è generalmente più spiccata, non sempre però, nelle radici posteriori perchè esse vengono oltre che nello spazio intraaracnoideo di nuovo assalite nel loro punto più debole cioè nel N. radicolare. Da questa degenerazione delle radici posteriori si ha la degenerazione delle fibre che da esse derivano nel midollo spinale. L'alterazione delle radici anteriori porta di conseguenza la parziale atrofia delle cellule del corno anteriore che abbiamo descritta.

Riterremmo di origine in parte tossica in parte infiammatoria le alterazioni del ganglio spinale per cui si avrebbe la degenerazione delle cellule e la proliferazione dell'endotelio capsulare e l'infiltrazione di mononucleati, come pure riterremmo d'origine tossico-irritativa con l'intermediario del liquido cefalo-rachidiano le alterazioni encefaliche (meningite cisticercotica, ependimite). L'aspetto del N. Misto è una conseguenza logica di quello delle radici spinali.

Il quadro clinico offerto dal nostro Paziente è decisivo, e depone per una forma di tabe-paralisi.

Infatti dall'esamina dei fatti anamnestici, vediamo chiaramente delineato uno stadio iniziale, prodromico, caratterizzato da dolori per qualche tempo indecisi nella localizzazione e nei caratteri, che si localizzano poi agli arti inferiori e sono tipicamente lancinanti; da senso di stanchezza, da debolezza delle funzioni sessuali, da disturbi dei muscoli oculari (strabismo) quali si osservano comunemente nel periodo preatassico della tabe dorsale.

Dopo questo periodo, che si è protratto per oltre vent'anni, si è andata istituendo rapidamente una sindrome, ricca di sintomi obbiettivi di somma importanza, i quali ci hanno permesso di riconoscere la malattia come una tipica tabe dorsale. Fra i più importanti di questi, osserviamo innanzi tutto: disturbi vescicali, con incontinenza delle orine; debolezza sessuale fino all'impotenza completa; il s. di Argille-Robertson; diminuzione fino alla scomparsa dei riflessi tendinei patellari e achillei; il s. di Romberg; disturbi delle sensibilità, zona di ipoestesia circoscritta alla regione mammillare; e finalmente il disturbo nella coordinazione dei movimenti, caratteristico della tabe: l'atassia agli arti inferiori.

E nemmeno mancarono nel nostro caso disturbi psichici: negli ultimi mesi di vita, vediamo infatti intervenire idee deliranti, mancanza di affettuosità, incoscienza del proprio stato, agitazione psico-motoria, manifestazioni che non di rado si manifestano nel decorso della tabe dorsale, e che richiamano alla mente i sintomi psichici della paralisi progressiva.

Nel nostro caso dunque vi erano in primo luogo i segni classici della tabe, e in secondo quelli della paralisi progressiva, e si poteva clinicamente stabilire il rapporto fra le due malattie cioè: che ad una tabe già da tempo esistente si fosse andata associando la paralisi.

L'infezione luetica certamente contratta, e la reazione di Wassermann positiva nel sangue, veniva a dare maggiore importanza a tutto il quadro sintomatologico osservato, e ci faceva fissare la diagnosi clinica di *tabo-paralisi.*

Se non che, pensando ad alcune particolarità della sintomatologia, noi dobbiamo chiederci se il nostro caso altro non sia che un caso comune di tabe dorsale, ovvero se esso dalla banalità dei casi comuni si elevi per qualche carattere suscettibile di modificare il nostro concetto diagnostico.

Non ci fermeremo sul fatto che nel nostro P. i primi disturbi sensitivi iniziarono esclusivamente agli arti inferiori e quivi si mantennero per molti anni, mentre è noto che nella tabe i disturbi sensitivi all'inizio si localizzano per solito nel territorio delle prime radici dorsali, di modo che quando gli arti inferiori sono a loro volta colpiti, si hanno già le caratteristiche zone a cintura nella parte alta del torace e quelle longitudinali lungo la regione interna degli arti superiori (Erb). Esistono infatti i casi di *tabes inferior* in cui sono lese all'inizio le radici sacrali e le ultime lombari, dando precisamente i primi disturbi sensitivi agli arti inferiori.

E nemmeno ha grande valore il fatto che nel nostro caso lo stadio prodromico ebbe una lunghissima durata (22-23 anni), mentre il periodo atassico si è svolto e chiuso rapidamente nello spazio di pochi mesi.

Questa particolarità di decorso, pur essendo eccezionale, è possibile a verificarsi nella malattia di Duchenne. e come osserva l'Erb, il periodo preatassico può avere la durata di molti anni.

Nella sintomatologia che il P. ci presenta, troviamo poi un altro fatto che merita la nostra attenzione. Si tratta dell'ipotrofia notevole rilevata agli arti inferiori e più accentuata a quello di destra, ipotrofia che certamente dovette datare da tempo, se teniamo conto della spiccata diminuzione delle forze agli arti inferiori, e in maggior grado a destra, tale da rendere il malato, specialmente negli ultimi anni, nella impossibilità a sostenersi a lungo sopra gli arti inferiori.

Si poteva pensare che questo fatto fosse in rapporto allo stato di scadente nutrizione, alla quasi immobilità a cui il P. era ridotto dalla forte diminuzione delle forze. Ma in tal caso tutte le masse muscolari del corpo avrebbero dovuto perdere uniformemente del loro volume. Nel nostro paziente invece i gruppi muscolari, all'infuori di quelli degli arti inferiori, erano ancora ben conservati, ed inoltre abbiamo visto come la muscolatura del lato destro era in generale più compromessa di quella corrispondente a sinistra.

Ciò deporrebbe per un vero processo di distrofia muscolare andatosi svolgendo da tempo.

Anche nella tabe invero si possono osservare disturbi nel trofismo muscolare. Il Dejerine, che ha rivolto in modo speciale l'attenzione alle atrofie muscolari tabetiche, ritiene che esse si presentino in circa il 20 % dei casi; si svilupperebbero in modo subdolo, dapprima in corrispondenza degli arti inferiori, per diffondersi poi a tutto il corpo, e colpirebbero per lo più in modo simmetrico gli arti dei due lati. Secondo il Dejerine le atrofie muscolari che si riscontrano nella tabe, sarebbero un sintoma degli stadi avanzati, e ricorderebbero le atrofie muscolari neuritiche, precedute o accompagnate da degenerazioni muscolari. In tali casi, i reperti anatomici insieme a degenerazione dei muscoli, rivelano alterazioni degenerative dei nervi periferici mentre sono per lo più risparmiate le radici e le cellule delle corna anteriori del midollo.

L'atrofia muscolare osservata nel nostro paziente, non risponde esattamente al quadro clinico delle atrofie tabetiche, tracciato dal Dejerine, in quanto che l'ipotrofia non ha colpito in modo simmetrico la muscolatura degli arti inferiori. Ciò poteva deporre per una lesione delle radici e delle cellule delle corna anteriori, ma d'altra parte sono mancate nel nostro caso le contrazioni fibrillari nei muscoli colpiti, nè è stato possibile eseguire l'esame elettrico. Non avevamo quindi gli elementi per differenziare clinicamente i fatti neuritici dai fatti spinali.

Anche per questa particolarità il nostro caso poteva rientrare nel quadro clinico della tabe dorsale.

L'esame morfologico del sangue non è venuto ad alterare il diagnostico prima enunciato. L'eosinofilia nel sangue, tanto frequente nelle malattie pa-

rassitarie, ci è venuta a mancare, i granulociti eosinofili erano presenti appena nel 3 per cento.

E nemmeno risulta che il nostro paziente abbia mai sofferto di parassiti intestinali.

Per ragioni indipendenti dalla nostra volontà, ci è venuto anche a mancare un elemento diagnostico, che nel nostro caso era di straordinaria importanza: l'esame citologico del liquido cerebro-spinale.

Clinicamente dunque l'affezione di cui era affetto il nostro paziente non poteva essere altrimenti interpretata che per una forma tipica di tabe dorsale.

Il reperto anatomo-patologico, rivelando l'esistenza di un cisticerco racemoso del midollo spinale, ci ha sorpresi, ed ha fatto crollare la diagnosi di natura che avevamo emessa, con tutto questo però il quadro clinico, quale abbiamo descritto, rimane fermo nei suoi elementi, e si presenta grandemente istruttivo.

Abbiamo visto come le alterazioni anatomiche e specialmente quelle istologiche nel nostro caso si differenzino profondamente dalle lesioni che comunemente si riscontrano nella tabe.

E considerando attentamente queste alterazioni riguardo alla loro sede nell'asse cerebro-spinale, vediamo che esse ci spiegano esaurientemente tutta la sintomatologia riscontrata.

Vediamo infatti nel nostro caso che la degenerazione dei cordoni posteriori è assai irregolare, e che le alterazioni delle radici spinali posteriori, come delle anteriori, sono in rapporto diretto con la sede delle cisti e con la conseguente maggiore o minore intensità della meningite spinale che abbiamo chiamata cisticercotica.

I disturbi specialmente localizzati agli arti inferiori, alla sfera vescicale e genitale, che clinicamente potevano spiegarsi ammettendo nel nostro caso una *tabes inferior,* erano la conseguenza delle più importanti lesioni riscontrate nella porzione più inferiore del midollo per la presenza di abbondanti cisti localizzate nella coda equina.

Inoltre l'amiotrofia riscontrata agli arti inferiori e specialmente a destra, trovava la spiegazione nella sede delle degenerazioni delle radici motorie e nell'atrofia delle cellule delle corna anteriori che abbiamo più sopra descritte.

E così tutte le altre manifestazioni che per brevità non ripetiamo, trovano riscontro nell'estensione e localizzazione delle alterazioni midollari come abbiamo già dettagliatamente riferito.

Questo nostro studio viene dunque a portare un notevole contributo alla conoscenza dell'eziologia e patogenesi della tabe dorsale, e viene ancora una volta a stabilire che tabe non significa un processo morboso speciale, ma soltanto una sindrome dovuta alla caratteristica atrofia degenerativa, la quale può essere sostenuta sia dall'azione della tossina sifilitica, sia da tossine di altra specie. È noto infatti che nell'alcoolismo, nel tabagismo, nello ergotino-

della membrana, è evidentemente più spiccato nella regione posteriore. Per fare di essa una descrizione istologica precisa la divido secondo lo spessore in 3 zone: una esterna guardante cioè la dura madre, una intermedia, ed una interna guardante cioè il midollo spinale ed in contatto con le radici.

a) La zona intermedia rappresenta la primitiva aracnoide. Questa zona è ora rappresentata da uno strato ora più ora meno alto di fasci connettivali ad andamento prevalentemente longitudinale; nella parte centrale i fasci sono più stipati e con scarsi elementi fusati, sui lati invece specialmente verso la zona interna le fibre connettivali si dissociano, assumono andamenti diversi dimodochè vengono più che altro a formare un traliccio; qua e là le fibre si fanno tumide, tendono a diventare omogenee, i nuclei si fanno scarsi, e vanno assumendo con avidità la fucsina del Gieson. In tutta questa zona intermedia si ha una abbondante infiltrazione infiammatoria che pur mantenendosi sempre notevole è più scarsa nei punti in cui il tessuto è stipato, dove gli elementi dell'infiammazione formano delle strie fra fascio e fascio di fibre e dei cumuli. Questi elementi sono rappresentati da cellule linfocitoidi e da cellule plasmatiche piuttosto scarse.

b) Passando alla zona esterna si vede come essa sia rappresentata da una stria poco alta di elementi addossati alla parte intermedia e con scarso tessuto di sostegno per cui le cellule linfocitoidi e le scarse plasmacellule sembrano a contatto le une con le altre.

c) La zona interna è assai alta, essa è rappresentata da un'esile trama di fibre collagene che sono in rapporto di continuità con quelle della porzione intermedia e che pure formando un intreccio tendono ad assumere una disposizione longitudinale. Le cellule del connettivo sono abbondanti e sono rappresentate da giovani fibroblasti e dalle loro forme di passaggio fino ai fibroblasti maturi. Abbondantissimi sono inoltre gli elementi dell'infiltrazione infiammatoria (fig. 11). Questi sono rappresentati da mononucleati linfocitoidi, da cellule plasmatiche assai abbondanti in preda ai diversi fatti regressivi a cui si è accennato a proposito delle leptomeningi encefaliche, da eosinofili mono- e polinucleati. Abbondantissime sono inoltre quelle cellule spugnose di cui sarà detto più sotto.

Ovunque negli interstizi del tessuto esistono delle gocce, dei granuli disposti a strie, a cumuli di sostanza lipoidea (Sudan). Di questa sostanza se ne trova anche contenuta nelle cellule del connettivo, nei polinucleati ed in cellule globose, grosse, con nucleo o con due nuclei ovali del tutto simili alle cellule *granulo grassose* che compaiono nei processi distruttivi dell'asse encefalo-midollare. Le gocce lipoidee, in queste cellule hanno dimensioni diverse ed alcune di esse ne sono talmente ripiene così da non potersi più distinguere il nucleo. Inoltre si scorgono anche dei detriti cellulari, e dei granuli e dei blocchetti di varia forma che si debbono considerare come elementi diversi su cui sia avvenuta una deposizione di calcio. Numerosissime si sono qua riscontrate le cellule giganti, rappresentate da masse protoplasmatiche, di varia forma a strie, a lembi rotondeggianti, poligonali con cumuli di nuclei generalmente ovali. La quantità di protoplasma non è sempre in rapporto con il numero dei nuclei, giacchè vi sono cumuli di nuclei quasi senza protoplasma e viceversa ampî lembi di protoplasma con scarsi nuclei; in qualcuno degli elementi nucleari si possono riconoscere dei fenomeni di regressione. Qualcuna ha inglobato dei detriti cellulari e molte contengono delle gocce di sostanze sudanofile. Sempre in questa regione in una serie si è trovata una cavità di forma ovoidale occupante tutto un campo microscopico Oc_2 Obb_4, la cui parete interna appare rivestita da masse irregolari di protoplasma con cumuli di nuclei, appoggiantesi sopra la trama connettivale che in questo punto è stipata. All'interno di questa cavità, delle cellule giganti e dei detriti diversi (frammenti di fibre, granuli di cromatina) ed all'infuori nel connettivo un'abbondante infiltrazione di cellule plasmatiche e di cellule spugnose e di mononucleati linfocitoidi. In tutta questa zona poi si ha una grande quantità di vasi, generalmente piccoli, pieni di sangue, con rivestimento

endoteliale evidente ed esile parete collagena. Qualcuno però presenta la parete tumida, omogenea, brillante in degenerazione ialina. Dei globuli rossi e del pigmento ematico si scorgono negli interstizi del tessuto specie nei punti in cui i vasi appaiono abbondanti. Questo tessuto qua e là, specie nella regione posteriore, viene ad essere in contatto con le radici spinali che ad esso aderiscono, in certi punti anzi le avvolge completamente per cui esse vengono ad essere come inglobate (fig. 10).

Pia madre. — La pia madre sul rigonfiamento lombare è notevolmente ispessita per la neoformazione di grossi fasci connettivali, assai stipati ed addensantesi attorno ai vasi. V'è la solita infiltrazione infiammatoria la quale spicca in modo particolare attorno al sistema vascolare, anche qua oltre gli altri elementi, vi sono le solite cellule spugnose e granuli di sostanze lipoidee liberi ed anche inglobati specie nelle cellule del connettivo (Sudan) anche qua globuli rossi sparsi e granuli di pigmento ematico. Inoltre abbiamo notato sempre nei preparati per i grassi numerosi cristalli aghiformi. Nell'ispessimento della pia sono sovente conglobate le radici spinali per quei tratti che decorrono lungo il midollo. Nella regione cervicale l'inspessimento è meno evidente e l'infiltrazione infiammatoria è più che altro circoscritta attorno ai vasi. Riguardo a questi abbiamo notato che essi sono assai abbondanti quasi si direbbe essere intervenuta una neoformazione vasale, sono quasi tutti ripieni di sangue, tutti poi hanno le pareti più spesse che di norma. Nei vasi più piccoli e nelle vene l'inspessimento non interessa l'intima ed è non molto notevole, nelle arterie più grosse anche l'intima è proliferata. Per darne una descrizione considero l'arteria spinale anteriore: essa presenta la sua parete uniformemente, ma notevolmente inspessita. L'inspessimento prende tutte le sue tonache in modo proporzionato con una certa accentuazione per l'intima. Per l'avventizia si nota un aumento delle fibre collagene, con nuclei piuttosto abbondanti, abbondanti sono pure in essa i *vasa vasorum;* inoltre nella parte più periferica si ha una discreta infiltrazione di linfocitoidi e di plasmacellule. La media è pure abbondantemente sviluppata, ricca di elementi fusati, eguale in ogni tratto, l'intima ha proliferato regolarmente dimodochè il lume vasale non viene ad essere nè modificato nella forma nè spostato, ma solamente ristretto. L'inspessimento di essa determina la formazione di due strati di eguale altezza. Il primo, situato subito al di sotto dell'endotelio è rappresentato da fibre connettivali, stratificate regolarmente e con un proporzionato numero di nuclei e da esili fibre elastiche; il secondo interposto tra questo e la media ha grossolanamente un aspetto reticolato a strette ed ineguali maglie nelle quali sovente si scorgono cellule rotonde od allungate. Per la morfogenesi di questo strato essa così ci risulta: Per sfibrillamento o per neoformazione, dalla membrana fenestrata la quale persiste nella parte intermedia di questo strato reticolato si ha la produzione di nuove fibrille elastiche, più abbondanti le interne, più scarse le esterne alla membrana fenestrata stessa. Contemporaneamente si ha una iperplasia delle fibre connettivali le quali intrecciandosi fra di loro e con le nuove fibre elastiche dànno l'aspetto reticolato descritto. È da notarsi che alcuni vasi piccoli presentano le pareti in degenerazione ialina e che le alterazioni vasali sono maggiormente spiccate nella regione lombare del midollo e nelle vicinanze delle cisti.

Sostanza nervosa della regione lombare. — Esaminando macroscopicamente i preparati microscopici della regione lombare appare ben distinta per un colorito più chiaro che fa risaltare la sua forma caratteristica, la zona radicolare media (bandelletta esterna del Pierret). In questa zona con le colorazioni comuni si ha un tessuto formato prevalentemente da un traliccio di glia fibrillare. Le cellule della glia non appaiono però più numerose che di norma, i loro nuclei sono regolari, bene coloriti. Invece sono numerose le cellule granulograssose di diversa grandezza. Le fibre nervose si possono considerare come scomparse persistendone solo qua e là qualcuna, ma assai esile, invece sono numerose specie alla periferia della zona delle piccole lacune di forma rotondeggiante, contornate da un esile cerchietto di mielina al centro del quale, ora sì,

ora no, si può scorgere ancora un cilindrasse. Il medesimo aspetto si ha nella zona marginale di Lissauer. In ambedue queste regioni i vasi hanno le pareti assai spesse e quasi sempre in denerazione ialina, inoltre qua vi sono abbondantissimi corpora amilacea di tutte le dimensioni. Le cellule del corno anteriore complessivamente ci sembrano diminuite di numero, accanto poi a cellule normali, alcune appaiono rimpicciolite retratte con nucleo male distinguibile, altre si tingono fortemente in modo quasi omogeneo con i colori nucleari. Complessivamente sono abbondantemente provviste di un pigmento a minutissimi granuli e Sudanofilo. La glia fibrillare sempre nel corno anteriore fa la impressione di essere addensata e qua e là si scorgono limitate da essa, delle lacune di forma rotondeggiante, delle fessure che stanno ad indicare il posto delle cellule scomparse. I nuclei della glia sono normali, si ha invece l'impressione di una abbondanza di elementi vascolari (capillari) e di cellule a bastoncino. Attorno a qualche vaso più grosso nello spessore del corno si hanno delle cellule granulo-grassose e granulo-pigmentarie. Per il resto abbiamo notato questi fatti: la membrana limitante periferica di glia ci sembra aumentata di spessore. I fatti infiammatori a carico delle meningi molli accompagnano con qualche elemento i setti connettivali ed i vasi che dalla periferia si spingono nella sostanza nervosa, ma se si eccettua il solco mediano anteriore sono talmente scarsi da non doversi prendere in considerazione. I corpora amilacea che abbiamo già visti numerosi nella zona radicolare media ed in quella di Lissauer sono pure numerosi nella limitante di glia ed attorno al canale ependimale.

Sostanza nervosa al passaggio dal midollo dorsale al cervicale (fig. 12). — Esaminando ad un piccolissimo ingrandimento i preparati con il Weigert-Pal, appare scolorita nei cordoni posteriori una zona che comprende il fascio di Goll.

Il colorito chiaro è più netto nel fascio di destra che in quello di sinistra. A sinistra si presenta un po' sfumato il margine interno del fascio di Burdach, ma solamente per una sottile zona, a destra tale fascio appare normale. La zona scolorita non giunge fino alla commessura grigia, ne rimane separata da un tratto di colorito normale per cui si può ritenere integro il fascio ventrale del cordone posteriore. Al microscopio lo scolorimento appare determinato da una rarefazione più o meno accentuata delle fibre mieliniche determinata dal fatto che molte sono scomparse e che quelle che persistono appaiono come esilissimi cerchietti o come tenui punticini. In questa regione non ci sembra alterata la zona marginale di Lissauer.

Per la struttura microscopica, come risulta dai preparati con colorazioni nucleari, dovrei ripetere quanto ho già descritto per il midollo lombare; solo avendo incluso in colloidina ed avendo fatto di conseguenza delle sezioni piuttosto grosse, non mi è stato possibile stabilire con sicurezza se in questa regione le cellule granulo-grassose fossero più abbondanti che nella regione lombare. A proposito delle cellule del corno anteriore qua si ha l'impressione che esse siano ancora più scarse che nella regione lombare. Per il resto tutto è identico.

Radici spinali nello spazio interaracnoideo. Occorre considerare separatamente le radici sensitive dalle radici motorie.

Radici posteriori o sensitive. Esse furono esaminate a diverse altezze e saltuariamente nei punti in cui erano più numerose le cisti o gli esiti di esse, e nei punti da queste lontano e furono sezionate tanto nel senso longitudinale quanto in quello trasversale.

Radici sensitive della coda equina e della regione lombare: Abbiamo già accennato nella parte macroscopica e nella parte microscopica quando si è trattato della aracnoide e della pia come esse fossero spesso conglutinate fra di loro ed adese alle leptomeningi. Se si considerano però ora isolatamente ci appaiono subito più sottili che di norma ed inoltre per la compressione reciproca e per quella dei tessuti vicini modificate nella forma, invece di apparire cioè nelle sezioni trasversali circolari ci appaiono ovoidali, poligonali, ecc. Attorno ad esse non vi è più un esile velo collageno rivestito da un

endoteliale evidente ed esile parete collagena. Qualcuno però presenta la parete tumida, omogenea, brillante in degenerazione ialina. Dei globuli rossi e del pigmento ematico si scorgono negli interstizi del tessuto specie nei punti in cui i vasi appaiono abbondanti. Questo tessuto qua e là, specie nella regione posteriore, viene ad essere in contatto con le radici spinali che ad esso aderiscono, in certi punti anzi le avvolge completamente per cui esse vengono ad essere come inglobate (fig. 10).

Pia madre. — La pia madre sul rigonfiamento lombare è notevolmente ispessita per la neoformazione di grossi fasci connettivali, assai stipati ed addensantesi attorno ai vasi. V'è la solita infiltrazione infiammatoria la quale spicca in modo particolare attorno al sistema vascolare, anche qua oltre gli altri elementi, vi sono le solite cellule spugnose e granuli di sostanze lipoidee liberi ed anche inglobati specie nelle cellule del connettivo (Sudan) anche qua globuli rossi sparsi e granuli di pigmento ematico. Inoltre abbiamo notato sempre nei preparati per i grassi numerosi cristalli aghiformi. Nell'ispessimento della pia sono sovente conglobate le radici spinali per quei tratti che decorrono lungo il midollo. Nella regione cervicale l'inspessimento è meno evidente e l'infiltrazione infiammatoria è più che altro circoscritta attorno ai vasi. Riguardo a questi abbiamo notato che essi sono assai abbondanti quasi si direbbe essere intervenuta una neoformazione vasale, sono quasi tutti ripieni di sangue, tutti poi hanno le pareti più spesse che di norma. Nei vasi più piccoli e nelle vene l'inspessimento non interessa l'intima ed è non molto notevole, nelle arterie più grosse anche l'intima è proliferata. Per darne una descrizione considero l'arteria spinale anteriore: essa presenta la sua parete uniformemente, ma notevolmente inspessita. L'inspessimento prende tutte le sue tonache in modo proporzionato con una certa accentuazione per l'intima. Per l'avventizia si nota un aumento delle fibre collagene, con nuclei piuttosto abbondanti, abbondanti sono pure in essa i *vasa vasorum;* inoltre nella parte più periferica si ha una discreta infiltrazione di linfocitoidi e di plasmacellule. La media è pure abbondantemente sviluppata, ricca di elementi fusati, eguale in ogni tratto, l'intima ha proliferato regolarmente dimodochè il lume vasale non viene ad essere nè modificato nella forma nè spostato, ma solamente ristretto. L'inspessimento di essa determina la formazione di due strati di eguale altezza. Il primo, situato subito al di sotto dell'endotelio è rappresentato da fibre connettivali, stratificate regolarmente e con un proporzionato numero di nuclei e da esili fibre elastiche; il secondo interposto tra questo e la media ha grossolanamente un aspetto reticolato a strette ed ineguali maglie nelle quali sovente si scorgono cellule rotonde od allungate. Per la morfogenesi di questo strato essa così ci risulta: Per sfibrillamento o per neoformazione, dalla membrana fenestrata la quale persiste nella parte intermedia di questo strato reticolato si ha la produzione di nuove fibrille elastiche, più abbondanti le interne, più scarse le esterne alla membrana fenestrata stessa. Contemporaneamente si ha una iperplasia delle fibre connettivali le quali intrecciandosi fra di loro e con le nuove fibre elastiche dànno l'aspetto reticolato descritto. È da notarsi che alcuni vasi piccoli presentano le pareti in degenerazione ialina e che le alterazioni vasali sono maggiormente spiccate nella regione lombare del midollo e nelle vicinanze delle cisti.

Sostanza nervosa della regione lombare. — Esaminando macroscopicamente i preparati microscopici della regione lombare appare ben distinta per un colorito più chiaro che fa risaltare la sua forma caratteristica, la zona radicolare media (bandelletta esterna del Pierret). In questa zona con le colorazioni comuni si ha un tessuto formato prevalentemente da un traliccio di glia fibrillare. Le cellule della glia non appaiono però più numerose che di norma, i loro nuclei sono regolari, bene coloriti. Invece sono numerose le cellule granulograssose di diversa grandezza. Le fibre nervose si possono considerare come scomparse persistendone solo qua e là qualcuna, ma assai esile, invece sono numerose specie alla periferia della zona delle piccole lacune di forma rotondeggiante, contornate da un esile cerchietto di mielina al centro del quale, ora sì,

ora no, si può scorgere ancora un cilindrasse. Il medesimo aspetto si ha nella zona marginale di Lissauer. In ambedue queste regioni i vasi hanno le pareti assai spesse e quasi sempre in deneraziono ialina, inoltre qua vi sono abbondantissimi corpora amilacea di tutte le dimensioni. Le cellule del corno anteriore complessivamente ci sembrano diminuite di numero, accanto poi a cellule normali, alcune appaiono rimpicciolite retratte con nucleo male distinguibile, altre si tingono fortemente in modo quasi omogeneo con i colori nucleari. Complessivamente sono abbondantemente provviste di un pigmento a minutissimi granuli e Sudanofilo. La glia fibrillare sempre nel corno anteriore fa la impressione di essere addensata e qua e là si scorgono limitate da essa, delle lacune di forma rotondeggiante, delle fessure che stanno ad indicare il posto delle cellule scomparse. I nuclei della glia sono normali, si ha invece l'impressione di una abbondanza di elementi vascolari (capillari) e di cellule a bastoncino. Attorno a qualche vaso più grosso nello spessore del corno si hanno delle cellule granulo-grassose e granulo-pigmentarie. Per il resto abbiamo notato questi fatti: la membrana limitante periferica di glia ci sembra aumentata di spessore. I fatti infiammatori a carico delle meningi molli accompagnano con qualche elemento i setti connettivali ed i vasi che dalla periferia si spingono nella sostanza nervosa, ma se si eccettua il solco mediano anteriore sono talmente scarsi da non doversi prendere in considerazione. I corpora amilacea che abbiamo già visti numerosi nella zona radicolare media ed in quella di Lissauer sono pure numerosi nella limitante di glia ed attorno al canale ependimale.

Sostanza nervosa al passaggio dal midollo dorsale al cervicale (fig. 12). — Esaminando ad un piccolissimo ingrandimento i preparati con il Weigert-Pal, appare scolorita nei cordoni posteriori una zona che comprende il fascio di Goll.

Il colorito chiaro è più netto nel fascio di destra che in quello di sinistra. A sinistra si presenta un po' sfumato il margine interno del fascio di Burdach, ma solamente per una sottile zona, a destra tale fascio appare normale. La zona scolorita non giunge fino alla commessura grigia, ne rimane separata da un tratto di colorito normale per cui si può ritenere integro il fascio ventrale del cordone posteriore. Al microscopio lo scolorimento appare determinato da una rarefazione più o meno accentuata delle fibre mieliniche determinata dal fatto che molte sono scomparse e che quelle che persistono appaiono come esilissimi cerchietti o come tenui punticini. In questa regione non ci sembra alterata la zona marginale di Lissauer.

Per la struttura microscopica, come risulta dai preparati con colorazioni nucleari, dovrei ripetere quanto ho già descritto per il midollo lombare; solo avendo incluso in colloidina ed avendo fatto di conseguenza delle sezioni piuttosto grosse, non mi è stato possibile stabilire con sicurezza se in questa regione le cellule granulo-grassose fossero più abbondanti che nella regione lombare. A proposito delle cellule del corno anteriore qua si ha l'impressione che esse siano ancora più scarse che nella regione lombare. Per il resto tutto è identico.

Radici spinali nello spazio interaracnoideo. Occorre considerare separatamente le radici sensitive dalle radici motorie.

Radici posteriori o sensitive. Esse furono esaminate a diverse altezze e saltuariamente nei punti in cui erano più numerose le cisti o gli esiti di esse, e nei punti da queste lontano e furono sezionate tanto nel senso longitudinale quanto in quello trasversale.

Radici sensitive della coda equina e della regione lombare: Abbiamo già accennato nella parte macroscopica e nella parte microscopica quando si è trattato della aracnoide e della pia come esse fossero spesso conglutinate fra di loro ed adese alle leptomeningi. Se si considerano però ora isolatamente ci appaiono subito più sottili che di norma ed inoltre per la compressione reciproca e per quella dei tessuti vicini modificate nella forma, invece di apparire cioè nelle sezioni trasversali circolari ci appaiono ovoidali, poligonali, ecc. Attorno ad esse non vi è più un esile velo collageno rivestito da un

endotelio come di norma, il rivestimento normale ha proliferato (fig. 13), dimodochè si può dire che su tutta la superficie delle radici in alcune di più in alcune meno ed anche sulla stessa radice in modo diverso da tratto a tratto, ora cioè più su di un punto della circonferenza, ora meno, si ha un alto strato che alle volte si confonde con il medesimo delle radici vicine o con l'identica proliferazione delle leptomeningi a cui già si è accennato. Questo strato è formato da una trama ora esile, ora stipata di fibre collagene, ora con scarse, ora con molte e giovani cellule del connettivo abbondantemente infiltrata da elementi vari rappresentati (fig. 14) da mononucleati linfocitoidi, da cellule plasmatiche, da cellule spugnose, da polinucleati, qualcuno anche con granuli eosinofili e da qualche cellula vescicolare piena di sferule ialine. Vi sono inoltre detriti amorfi che si impregnano ora vivamente con l'emateina, ora prendono il giallo del Gieson e che si debbono interpretare come residui capsulari e numerose cellule giganti inglobanti spesso detriti cellulari ed elementi diversi. Inoltre con il Sudan si mettono in evidenza granuli e sferule di sostanza grassa libera od inglobata in elementi a funzione fagocitaria. Gli elementi della infiltrazione infiammatoria non s'arrestano alla periferia, bensì sovente si spingono fra i diversi fascetti che compongono la radice spece in vicinanza dei vasi. Dei vasi ve ne è un numero straordinario sia nell'interno dei fasci sia nel tessuto proliferato (fig. 15). In una piccola radice ne ho contati 150 e tutti si può dire sono distesi e pieni di sangue. Ve ne sono di tutte le grandezze, la parete alle volte è formata da un cerchio di elementi endoteliali appoggiati. ma non sempre ad una stria collagena ora più ora meno spessa e normalmente nucleata; ora invece la parete è alta, omogenea, brillante, senza nuclei per degenerazione e tumefazione ialina del connettivo, giungendo spesso la tumefazione a determinare l'obliterazione completa del lume ed a trasformare il vaso in un cordone omogeneo.

Alle volte invece e ciò nei vasi più grossi, tutte le tonache appaiono in modo uniforme inspessite e sclerotiche ed in certe arterie che si trovano fra le fibre della periferia del fascio o nel tessuto che l'avvolge si hanno alterazioni più caratteristiche. L'intima è notevolmente inspessita in modo quasi sempre uniforme ed eguale su tutta la circonferenza. Tale ispessimento è determinato dalla presenza di fascetti collageni non a contatto intimo fra di loro, ma formanti quasi una trama nelle cui lacune si riscontrano elementi cellulari ovali o rotondi, la media appare assottigliata con scarsi elementi propri del connettivo; l'avventizia invece forma all'intorno dei vasi un ampio alone connettivale, alle volte scarsamente alle volte ben provvisto di nuclei. Riguardo al comportamento delle fibre elastiche diremo che generalmente non si ha più una vera membrana fenestrata, si hanno invece nelle sezioni trasversali dei vasi delle esili strie non continue d'aspetto granuloso a disposizione concentrica assai scarse nella zona proliferata dell'intima, dove la più centrale è situata ad una certa distanza dall'endotelio, più numerose ed un po' addensate nella zona normalmente occupata dalla membrana fenestrata. Al di fuori di essa se ne scorge ancora qualcuna sempre assai esile e non continua. Frequentemente attorno ai vasi sia arterie che vene si ha una infiltrazione di elementi linfocitari, di cellule plasmatiche, di cellule spugnose e questo tanto per i vasi che si trovano fra le fibre delle radici quanto per quelli che si trovano al di fuori di esse. Gli elementi infiammatorii spesso infiltrando ad anello completo tutta l'avventizia invadono anche la media spingendosi sino al limite esterno dell'intima proliferata. Le fibre nervose per effetto di questo grande numero di vasi, per la loro distensione, per la frequente ed assai spiccata tumefazione ialina delle loro pareti appaiono compresse e stipate.

Esaminandole poi ad un forte ingrandimento già nei preparati con le colorazioni comuni si nota la scomparsa della mielina e dei cilindrassi per cui rimangono le guaine perineurali (Key e Retzius) vuote ed accasciate. Spesso in vicinanza dei vasi queste guaine vanno incontro ad un processo di iper-

plasia per cui esse non sono più riconoscibili come tali giacchè formano un tutto omogeneo. Specialmente poi nelle sezioni secondo l'andamento delle fibre si nota una straordinaria quantità di nuclei allungati, sottili quasi a contatto gli uni con gli altri con le estremità in modo da formare delle strie assai vicine e parallele le une alle altre. Tutto questo ho notato per le radici sensitive della regione sacrale e lombare, ma con intensità diversa fra radice e radice. Salendo più in alto nella regione *dorsale* ho trovato delle radici che se si eccettua un modesto ispessimento ed una modesta infiltrazione infiammatoria del velo collageno periradicolare si potevano ritenere normali. Nella *regione cervicale* le radici hanno un aspetto pressochè identico a quello della regione dorsale, se si eccettua un gruppo di radici che aveva rapporti di contatto con quel grappolo di cisti descritte al passaggio della regione cervicale alla dorsale, per le quali l'aspetto richiamava quello descritto per le radici della coda equina. Per queste radici cervicali sono ricorso anche al metodo di Weigert-Pal ed ho constatato come in esse la mielina eccettuata qualche fibra era quasi completamente scomparsa, ridotta qua e là a esili cerchielli, a qualche bolla scolorita, prendendo sopravvento invece i soliti nuclei allungati a file ravvicinate.

Radici motorie od anteriori. Anch'esse furono esaminate a diverse altezze. Alla coda equina e più su nella regione lombare il loro aspetto ricorda quello delle radici sensitive sia per l'inspessimento e l'infiltrazione infiammatoria del velo collageno che le circonda, sia per la grande abbondanza dei vasi che presentano le stesse alterazioni descritte poco innanzi, solo si può ritenere che tutti questi fatti siano meno accentuati. Ne diversifica invece perchè generalmente persistono ancora i cilindrassi e le guaine mieliniche. Tuttavia abbiamo visto delle radici in cui i cilindrassi e le guaine mieliniche erano completamente scomparsi ed in cui si avevano i soliti nuclei allungati quasi a contatto con le loro estremità a strie parallele, e radici in cui la presenza di questi nuclei era limitata a zone alla periferia dei fasci, attorno ai vasi ed anche nell'interno dei fasci stessi. Nella regione cervicale dove i fatti flogistici sono meno accentuati e dove si è applicato anche il Weigert-Pal si è notato che accanto a radicole in cui le fibre sono profondamente alterate ve ne sono altre in cui le fibre sono indenni. Le alterate sono già tali subito nelle vicinanze del midollo come ad una certa distanza ed in esse la mielina appare scolorita, ridotta ad esili strie non continue, a bolle pallide (fig. 16 e 17) ma in mezzo a queste vi sono gruppi di fibre un po' sottili sì, ma in cui la mielina ha assunto una bella tinta perfettamente normale.

Spazio interaracnoideo. — Noi abbiamo sin qua considerato e le radici spinali e la pia e l'aracnoide isolatamente pure accennando al fatto che le radici spinali erano mantenute spesso aderenti alle leptomeningi ed erano anche di sovente conglutinate fra di loro. Considerando ora le cose più minutamente dobbiamo aggiungere che questa adesione è determinata dalla proliferazione che abbiamo descritta a proposito delle leptomeningi e delle radici per ciò che riguarda parti già fra di loro vicine, mentre invece è determinata a distanza da setti e trame che intrecciandosi in tutti i sensi vengono per così dire ad obliterare lo spazio sub-aracnoideo.

Questi sono rappresentati da fibre di natura connettivale ora tenui, ora spesse, ora recenti, ora antiche, ma sempre più o meno abbondantemente infiltrante dai soliti elementi infiammatori. Ora quasi libere nello spazio subaracnoideo così modificato, ora adese per un picciuolo, o mediante un lato della loro superficie, ai vasi, alle leptomeningi, alle radici, ora inglobate completamente nel tessuto di proliferazione che parte da tutti i punti accennati (leptomeningi - radici - briglie connettivali) vi sono le formazioni cistiche a cui si è accennato nel reperto di autopsia. Queste formazioni cistiche sono nei diversi stadi della loro esistenza che noi consideriamo separatamente.

Cisti giovane (fig. 18). — Nella parete della cisti si distingue incominciando dall'esterno un orlo che assume con avidità i colori acidi (eosina) a struttura omogenea con esili ciglia, non continuo, ma interrotto di tratto in tratto. Il limite interno di questo orlo è ondulato, al di sotto v'è uno strato formato da esili fibrille che si colorano in roseo con il Gieson e che tendono ad assumere una disposizione circolare; più al disotto uno strato più alto formato dalle stesse fibrille a disposizione reticolata. Le maglie di questo tessuto si fanno più ampie verso il limite interno il quale si confonde, si sperde con il contenuto della cisti che dapprima si trova anche fra le maglie del reticolo ivi coagulato dai fissatori. Le interruzioni dello strato omogeneo immettono in un sistema canalicolare, lacunare che è situato nello spessore dello strato reticolato. In un punto si scorge una massa che determina una rilevatezza, una bozza sulla parete cistica. Questa bozza è sempre rivestita dalla cuticola che si continua sui due lati con la cuticola della cisti stessa, solamente qua ha un aspetto lievemente mammellonato. Inoltre in certe sezioni vi si scorge in essa una disposizione a villi separati da fessure che sembrano tubi ghiandolari. Qui le fibrille dello strato reticolato, assumono una netta disposizione radiale, e si osserva pure l'apparato canalicolare. Nel tessuto reticolato si trovano dei corpicciuoli più o meno grossi che si colorano in violetto con l'emateina. I più grossi si colorano un po' più in pallido e presentano al centro un'area di forma rotonda un po' scolorita, i più piccoli si colorano più intensamente, in modo uniforme ed inoltre presentano il loro margine un po' frastagliato, questi ultimi si trovano specialmente nella formazione a villo. Solamente poi qua si notano delle granulazioni e delle gocce che si tingono giallo con il Gieson e che si potrebbero ritenere prodotti dal metabolismo del parassita. Inoltre lungo le fibrille dello strato reticolato e quello dello strato radiale numerosissimi piccoli corpicciuoli di forma rotonda più piccoli della metà di un comune linfocita, basofili che s'addensano a formare uno strato quasi continuo al disotto della cuticola.

Cisti di media età (fig. 19). — Se si colpisce una di queste cisti con tagli seriali e se si tiene presente come paragone la cisti giovane si nota: La cuticola esterna è assai più spessa ed evidentemente mammellonata a piccoli mammelloni separati da lievi insenature, non si scorgono affatto ciglia. Lo strato reticolare è aumentato notevolmente e si spinge formando delle specie di papille tonde all'estremità separate da profonde insenature ad occupare buona parte della cavità della cisti. Questo strato reticolare è rivestito anche verso l'interno da una cuticola simile a quella descritta sulla superficie esterna. Sparso nel tessuto v'è tutto un irregolare sistema di canalicoli la cui parete appare costituita da un addensamento di fibrille. Spesso si può scorgere la divisione di questi canalicoli in altri di calibro diverso. Inoltre si notano anche delle cavità che potrebbero essere interpretate come cisti figlie o come derivanti dalla sezione delle insenature, di forma rotonda, con la parete simile per il resto a quella che si nota sulla superficie interna ed esterna della cisti. Nello strato reticolare sono sparsi i piccoli granuli basofili (fig. 20) che s'addensano a formare uno strato quasi continuo al di sotto delle zone cuticolari e numerosissimi quei corpicciuoli che si tingono con avidità con l'emateina. Di questi pochi conservano la forma ovoidale, molti invece presentano la superficie irregolare d'aspetto moriforme e si colorano in bleu scuro, qua e là si scorgono blocchetti di sostanza calcarea, qualche cellula grossa, rotonda, con una membrana bene evidente ripiena di detriti, e qualche globulo rosso senza nessuna apparente formazione vasale e goccie di sostanza lipoidea. Nella cavità centrale e nelle piccole cavità sparse nella zona reticolare una sostanza grumosa che si può scorgere anche nei canali ed a bolle sulla superficie esterna della capsula dove i canali vengono a comunicare con l'ambiente.

Cisti antiche (fig. 21). — La cavità centrale è ridotta ad una fessura o è completamente scomparsa per il collabire delle pareti nelle quali non si può riconoscere più alcuna struttura giacchè tendono ad assumere in modo uni-

forme i colori di fondo. Qua e là però si scorgono disseminati senza alcun ordine corpi di diverse forme e blocchetti che dànno la reazione del calcio. In uno stadio più antico ancora non si scorgono che frammenti e detriti di capsule.

Ora che abbiamo considerato così isolatamente le cisti dobbiamo considerarle nei loro rapporti con tessuti circumambienti.

Le cisti giovani, quelle del primo tipo descritto, sembrerebbero libere nella maggior parte dei casi, solo qualcuna appare riunita ai tessuti vicini da un tralcio di tessuto connettivo ove, oltre agli elementi proprî del connettivo si trova anche qualche mononucleato linfocitoide, qualche cellula plasmatica e qualche cellula spugnosa. Complessivamente però si tratta di ben poca cosa. Le cisti in uno stadio più avanzato a pareti però integre sono circondate senza però venirne a contatto od al più se questo avviene, solo per un breve tratto della loro superficie esterna, con una specie di buccia che si appoggia, alle volte con solo qualche punto, o si confonde con il tessuto di proliferazione o delle leptomeningi o delle radici spinali, in modo speciale però delle radici spinali. Questa buccia risulta formata da tessuto connettivo con fibrille ondulate e con nuclei normali più stipato e più antico nella parte centrale, quella cioè verso la cisti, più lasso a struttura quasi reticolare nella parte più esterna. In ambedue questi strati v'è infiltrazione infiammatoria, più abbondante però e con caratteri particolari nello strato di connettivo lasso. Infatti mentre nello strato più interno vi sono scarsi linfociti, qualche polinucleato e qualche cellula spugnosa accompagnati a detriti cellulari a granuli calcarei ed a gocce di natura lipoidea, libere o inglobate in cellule granulo-grassose e nelle cellule fisse del connettivo, e qualche cellula gigante, nello strato di connettivo lasso a struttura quasi reticolare abbondantemente provvisto di vasi di neoformazione, l'infiltrazione infiammatoria è fittissima. Essa nella parte più esterna è rappresentata in modo speciale da linfociti e da cellule plasmatiche e da scarsi polinucleati, ma meno che ci s'avvicina allo strato di connettivo stipato sono invece abbondantissime le cellule spugnose.

Descriviamo ora ciò che si vede quando la cisti è in una fase involutiva avanzata. Attorno ad una cisti degenerata e con pareti accasciate e collabite fra di loro, in intimo contatto ed anche nello spessore della cisti stessa si scorgono numerosissime cellule giganti cariche di frammenti di capsula (granuli, masse calcaree, ecc.) e formanti come un anello completo attorno ad essa. All'infuori e frammiste alle cellule giganti v'è un tessuto amorfo infarcito da residui di elementi nucleari e da granuli calcarei in parte liberi ed in parte inglobati in cellule fagocitarie e da gocce di sostanza lipoidea, circondato a sua volta da un alto strato connettivale di cui la parte più interna è formata da fibre stipate, con elementi maturi e con scarsa infiltrazione infiammatoria, mentre la parte più esterna, quella che s'appoggia al tessuto circumambiente, è formata da connettivo lasso a struttura quasi reticolata e con cellule linfocitoidi, plasmatiche e spugnose ed abbondante neoformazione vasale.

Dobbiamo ora notare che da questo aspetto si passa per gradi ad altri due stadi evolutivi che si sono potuti riscontrare con frequenza. Il primo di questi stadi ha il seguente aspetto: La membrana della cisti è quasi completamente scomparsa e così anche i detriti amorfi che abbiamo visti precedentemente, rimane una lacuna tappezzata all'intorno da cellule giganti e nella cui cavità si può scorgere qualche cellula gigante ancora in funzione fagocitaria (fig. 22). Lo strato continuo di cellule giganti s'appoggia ad una buccia connettivale abbastanza stipata verso l'interno più lassa verso l'esterno dove si ha la solita infiltrazione (fig. 23) ed una abbondantissima neoformazione vasale.

Nel secondo ed ultimo stadio tutti gli elementi della cisti sono scomparsi, le cellule giganti pure e la lacuna occupata dalla cisti è invasa dalla proliferazione del tessuto della capsula dimodochè si può ritenere essere intervenuta la connettivazione della cavità.

Complessivamente quindi mettendo in relazione ed i periodi evolutivi delle cisti e la reazione circumambiente saremmo del parere che il loro reciproco rapporto debba essere questo: Attorno alla cisti si ha dapprima una proliferazione del connettivo (semplice traliccio di tessuto connettivo scarsamente infiltrato nelle forme giovani, e connettivo più maturo nella parte più centrale delle cisti vecchie) a cui per effetto del metabolismo del parassita si aggiunge l'infiltrazione infiammatoria che s'accentua quando la cisti degenera. In questo siamo d'accordo con il Guccione. I residui delle cisti degenerate poi vengono inglobati distrutti della cellule giganti per cui al termine della loro opera rimane una cavità la quale può secondariamente essere riempita dalla proliferazione connettivale circostante.

Riteniamo ora opportuno di parlare anche di quelle cellule che sin qua abbiamo chiamato spugnose e che abbiamo sempre riscontrate nelle infiltrazioni infiammatorie di questo nostro caso, ed in modo speciale nelle zone intorno alle cisti, unitamente alle cellule plasmatiche. La loro forma è generalmente rotondeggiante o poligonale, però alle volte per adattamento all'ambiente assumono anche forme a lembo, allungate; la loro grandezza varia da quella di una comune plasmacellula, a dimensioni assai superiori. Riguardo al protoplasma esso forma una fine e regolare rete a maglie sempre identiche. Il nucleo è generalmente spostato verso la periferia, ha forma quasi sempre rotonda ed è grosso come quello di una comune cellula plasmatica con cromatina a blocchetti ed a strie. Nelle cellule più grosse il nucleo si rimpicciolisce, si frammenta spesso, e scompare di modo che appaiono delle masse reticolate senza nuclei. Per le proprietà tintoriali esse furono visibili con tutti i mezzi adoperati. Per il loro aspetto potrebbero essere confuse con le Gitterzellen, dalle quali se ne differenziano in modo speciale e per la regolarità ed uniformità del reticolo, e per la reazione dei grassi. Infatti usando il Sudan con pezzi in formalina e sezionati al congelatore abbiamo scorto queste cellule con le maglie sempre vuote accanto a delle vere e delle proprie cellule granulo-grassose. Per questi loro caratteri morfologici e tintoriali e per il fatto di averle trovate sempre nelle vicinanze o miste a delle cellule plasmatiche in vari stadi d'involuzioni le identifichiamo con le cellule plasmatiche in degenerazione vacuolare descritta dal Papadia.

Si sono esaminati i *nervi radicolari* a tutte le altezze quasi sempre con tagli seriali che comprendevano un tratto di radici ancora nello spazio interaracnoideo, l'imbuto formato dalla aracnoide e dalla dura madre nel punto in cui esse fuoriescono, il N. radicolare propriamente detto, il ganglio spinale e per un certo tratto il N. misto al di fuori di esso. Dal lato anatomico confermiamo le ricerche già da uno di noi fatte su questa regione a proposito di uno studio sulla patogenesi della tabe dorsale (1) specialmente per ciò che riguarda lo sfibrillamento della porzione sensitiva al passaggio attraverso la dura madre ed in prossimità del polo centrale del ganglio spinale aggiungendo però che nei nervi radicolari lunghi (ultimi nervi radicolari) nel tratto intermedio fra la dura madre ed il ganglio la porzione sensitiva ritorna compatta. Dal lato istopatologico per ciò che riguarda il nostro caso cercheremo di riassumere e di concretare quello che l'esame di un gran numero di sezioni ci ha fatto vedere. In linea generale nell'imbuto formato, come si è detto, dalla aracnoide e dalla dura madre, i processi proliferativi e l'infiltrazione infiammatoria a carico di queste due membrane sono notevoli sì, ma rispecchiano le condizioni generali di esse.

La dura madre in questo punto presenta, come al solito, una abbondante infiltrazione linfocitaria a strie ed a cumuli fra le sue lamelle, e sulla sua faccia interna una notevolissima proliferazione di connettivo che forma una trama, una rete ove oltre agli elementi del connettivo giovane ed ai vasi si

(1) P. Verga. *Per la patogenesi della tabe dorsale.* Rivista di Patologia Nervosa e Mentale, vol. XXVIII, 1923, fasc 5-6.

Le degenze di pochi giorni sono dovute naturalmente a uscita delle malate per altre ragioni, non certo per guarigione.

Il decorso clinico varia a seconda dell'età (1 a 5 anni, 5 a 10, o più su).

Le complicazioni sono rappresentante. in ordine di frequenza, da proctiti, uretriti, cerviciti. Non ho mai osservata la bartolinite, e ciò è in accordo con la giovane età delle pazienti.

Le ghiandole del Bartolini non funzionano che durante il coito o la masturbazione, ed è naturale che la compartecipazione di questi organi sia eccezionale e limitata a bambine di un'età avanzata, già vicine alla pubertà, o in casi di precocità sessuale.

Il secreto purulento era quasi sempre abbondantissimo, tanto da maravigliare come una così piccola cavità potesse produrne tanto e così ricco di gonococchi.

Con tutto ciò, nei miei 175 casi non si sono mai osservati dolori al basso ventre, spontanei o provocati.

Perciò, da quanto si è constatato nella nostra Divisione, su un totale di 296 casi, se si deve convenire per la lunghezza del processo, per le recidive, per le complicazioni sopradette, non si può concludere per una frequente ascensione del processo ai genitali interni, e quindi per una persistenza e conseguenza della malattia per tutta la vita.

*
* *

Sono noti i casi di necroscopie di bambine blenorragiche morte per peritonite e quelli di necroscopie praticate a scopo medico legale, quindi in infezioni recenti.

Ma per una valida dimostrazione dell'ascensione del processo ai genitali interni, più che i casi di complicazioni peritoneali dove l'esame istologico è superfluo, e rappresentano una complicanza eccezionale, hanno valore gli esami istopatologici praticati in casi a decorso normale, dove quindi il processo data da alcuni mesi, in quei casi ancora comunemente chiamati vulvovaginite e che giustamente il Tommasi e lo Scomazzoni chiamano invece blenorragia infantile, perchè altri organi, più o meno frequentemente sono colpiti dal processo, oltre la vulva e la vagina.

All'esame degli organi in preda ad un processo cronico, quale è il decorso normale, si dovrebbero trovare i segni probativi dell'ascensione del processo.

Nei lavori stranieri già citati, e in altri, ammirevoli per la ricchezza dell'indagine bibliografica, non si parla affatto di simili casi.

Le ricerche fatte in tutta la letteratura straniera sono state infruttuose.

Quindi, per quanto è a mia conoscenza, gli esami istopatologici praticati nelle condizioni anzidette, sarebbero solo 3, e nella nostra letteratura.

Il primo lo dobbiamo al Tommasi (1920), un secondo è stato pubblicato dallo Scomazzoni (1924), il terzo è quello che mi accingo a descrivere e che costituisce lo scopo del presente lavoro.

Nel caso di Tommasi si tratta di una bambina di 2 anni, affetta da peritonite tubercolare, morta per acutizzazione dei fatti tubercolari all'addome e per meningite. Era affetta da blenorragia dei genitali da circa 2 mesi. I fatti infiammatorii comprendono uretra, vagina, superfice esterna della portio. Nulla al canale cervicale, all'utero ed annessi.

Nel caso di Scomazzoni si tratta di una bambina di 1 anno e mezzo, blenorragica da circa 2 mesi, venuta a morte per difterite. All'esame istopatologico, l'A. trovò notevoli alterazioni infiammatorie del collo e del canale cervicale. Procedendo verso il corpo dell'utero le alterazioni erano gradualmente decrescenti.

Passo alla descrizione succinta del mio caso:

N. 10054. C. A., da Venezia, anni 2, entra il 15 dicembre 1921, muore il 2 febbraio 1922.

Da una diecina di giorni aveva abbondante secrezione purulenta ai genitali. Dormiva con la madre blenorragica.

All'esame obiettivo, i genitali si presentano arrossati, tumidi. Tutta la regione vulvare e perivulvare è imbrattata di materiale purulento giallastro, che fuoriesce dall'orificio imeneale.

L'esame del pus dà esito positivo per gonococchi tipici, intracellulari ed extracellulari. Reazione di Wassermann negativa. Condizioni generali di ottima salute.

Viene curata con semicupi di permanganato di K, instillazioni vaginali ed uretrali di protargolo, vaccino gonococcico dell'I. S. M., da 50 a 800 milioni di germi.

Il 22 dicembre 1921 la secrezione è sempre abbondante e gonococco positiva.

Il 5 gennaio 1922 comincia ad avere tosse stizzosa e malessere generale.

Il 20 gennaio 1922 comincia l'elevazione termica a tipo remittente, che raggiunge 38°-39°-40°. Si percepisce ottusità all'emitorace destro, soffio bronchiale, ecc. Le condizioni si aggravano progressivamente e muore il 2 febbraio 1922 per broncopolmonite.

Tralascio quanto si riferisce ai varii organi per occuparmi solo dei genitali.

Macroscopicamente. — La superfice interna della vagina appare di colorito rossastro, con macchie sparse, specialmente in corrispondenza della metà posteriore, di un rosso più intenso, scuro, dovute ad ipostasi. Si presenta in alcuni tratti liscia, in altri come zigrinata. La porzione vaginale del collo è rosso pallida in toto con lievi eminenze granulari.

I genitali vengono asportati in toto, fissati in formalina, poi, tagliati convenientemente, passati in alcool ed inclusi. Le sezioni vengono colorate con ematossilina-eosina e Van Gieson.

Microscopicamente. — In una sezione trasversale antero posteriore della vagina all'altezza del suo terzo medio (figg. 1-2) l'epitelio pavimentoso polistratificato si vede in parte integro, in parte disintegrato, le cellule epiteliali sono rigonfie, edematose, si ha intensa infiltrazione parvicellulare fin nel connettivo profondo.

In una sezione longitudinale dell'uretra, all'altezza del suo terzo medio (fig. 3) e terzo superiore (fig. 4), i fatti infiltrativi e di disfacimento dell'epitelio sono anche più accentuati.

Nella fig. 5, sezione longitudinale antero posteriore del fornice posteriore, terzo medio, si vede a sinistra la parete vaginale con epitelio quasi mancante, un'infiltrazione profonda ad accumuli di elementi parvicellulari, irregolarmente rotondi, sempre mononucleati, linfocitoidi, a destra la parete esterna del collo uterino, con epitelio qua e là disgregato, profonda infiltra-

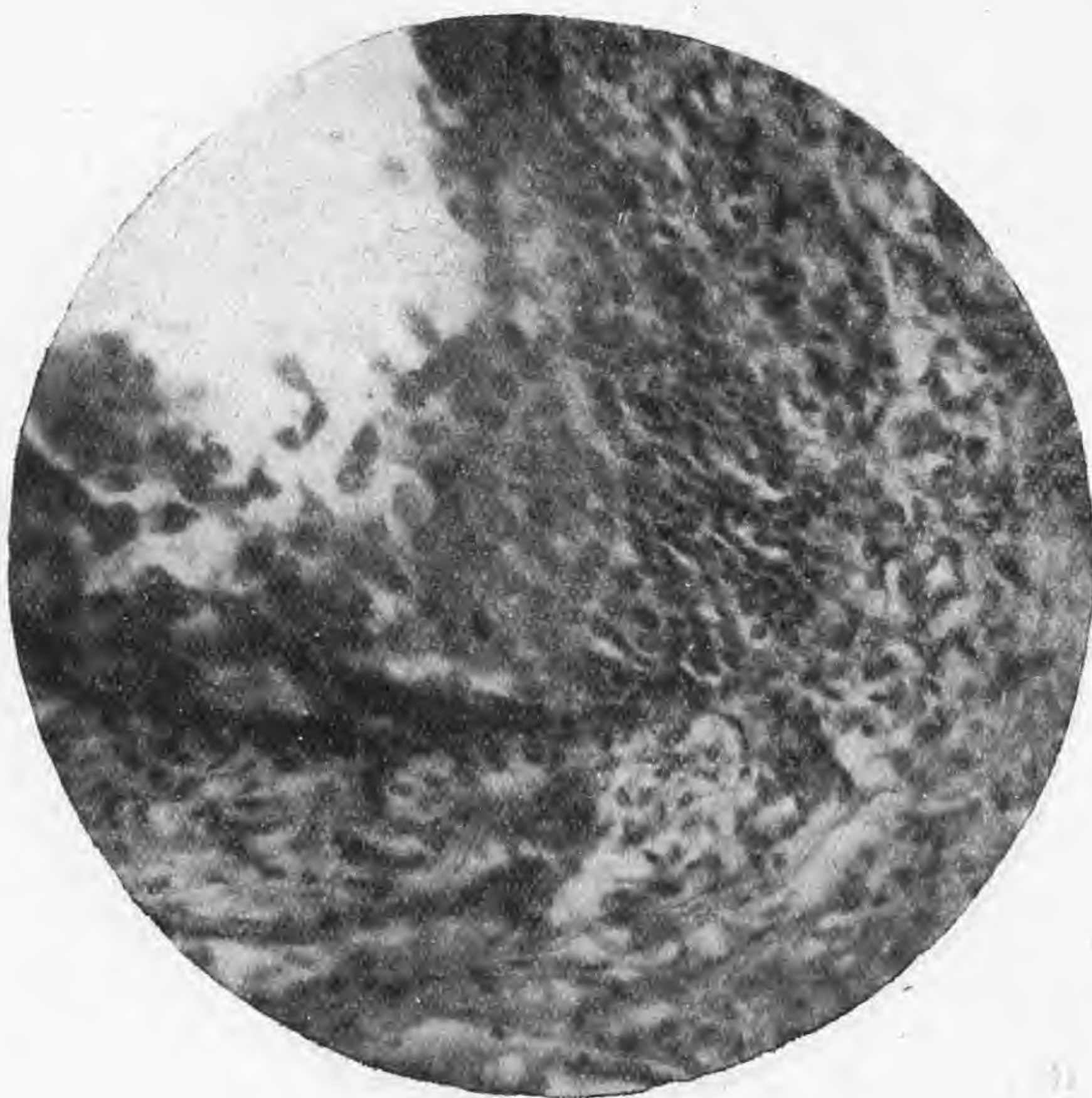



Fig. 1.

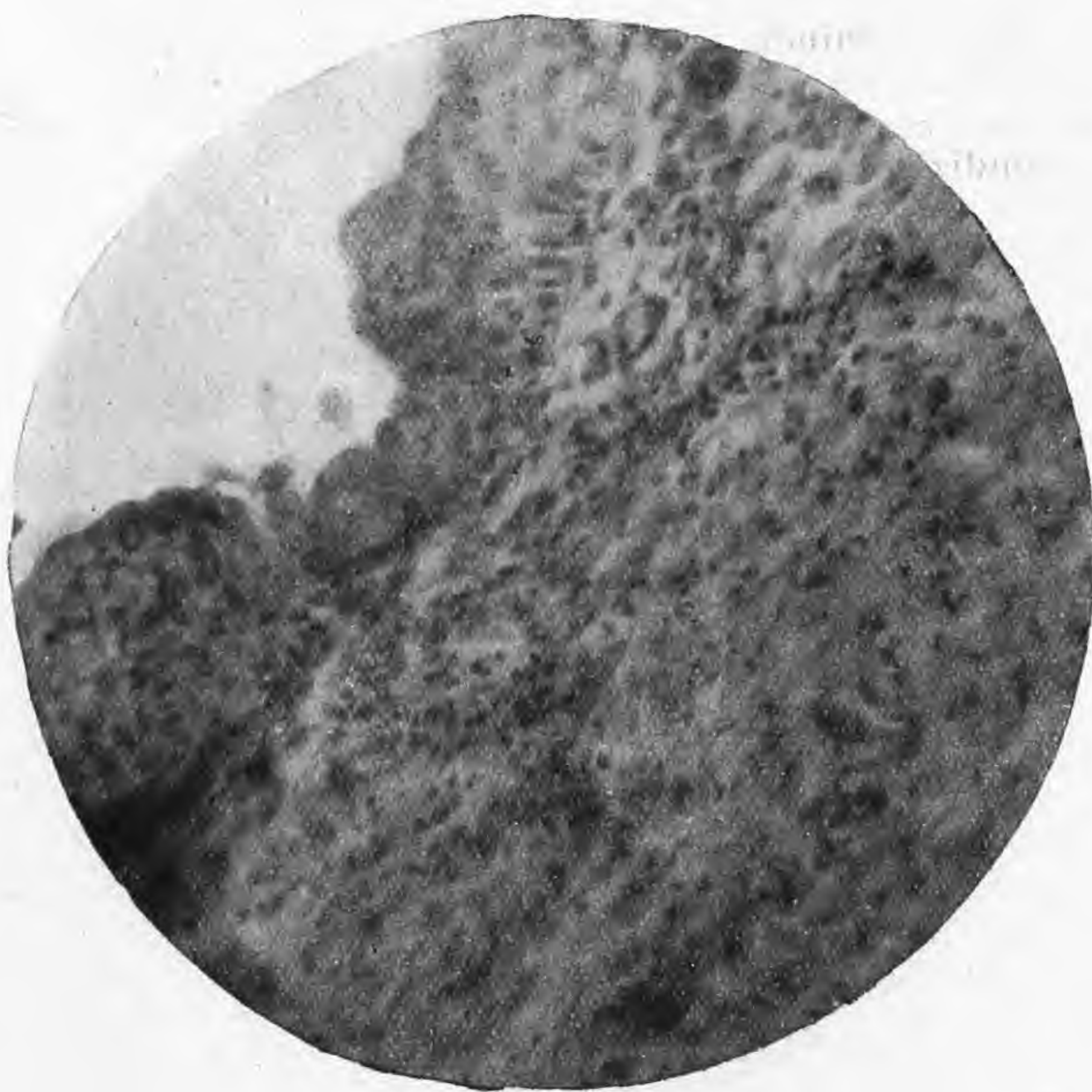



Fig. 2.

FIG. 3.

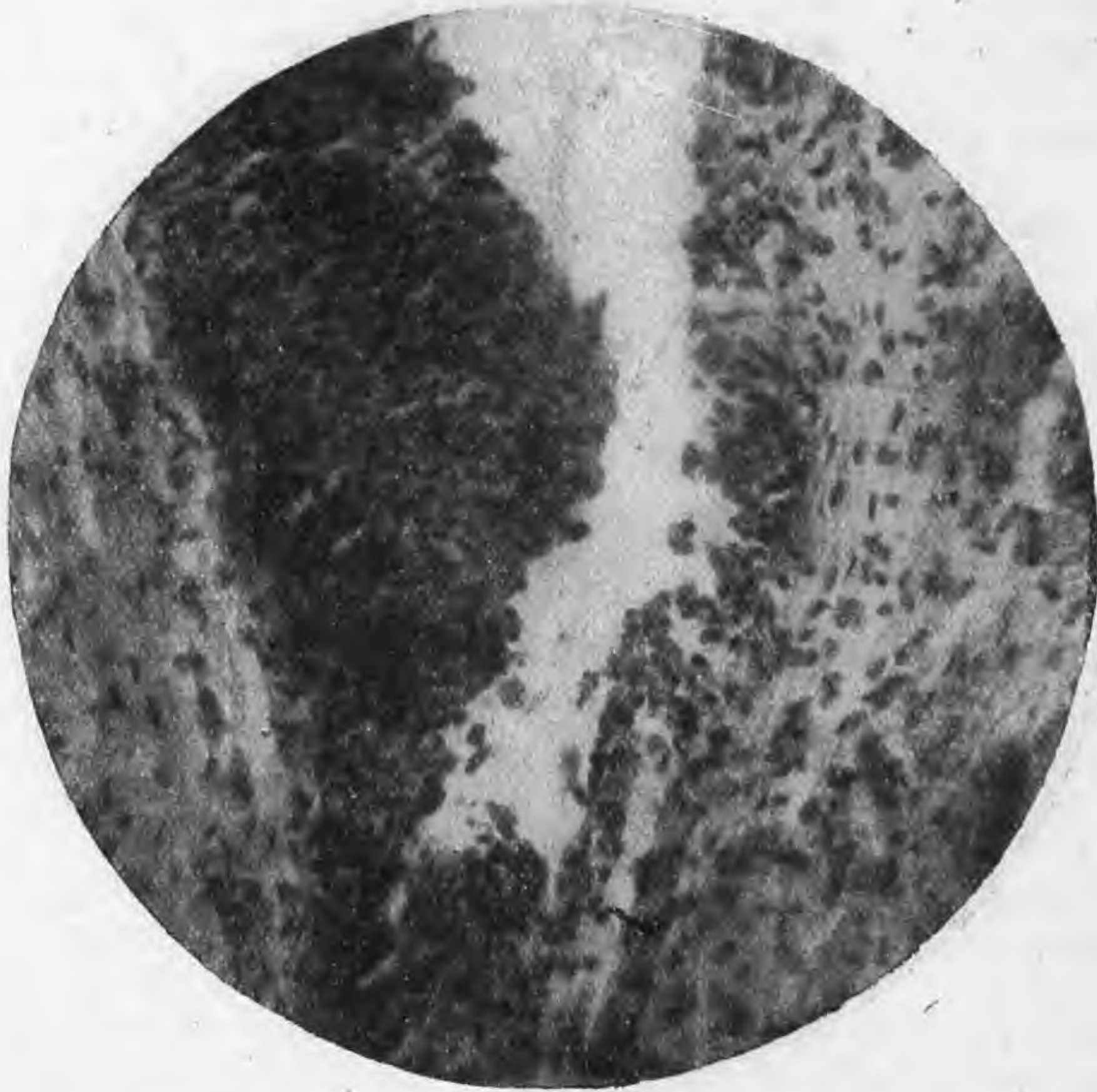



FIG. 4.

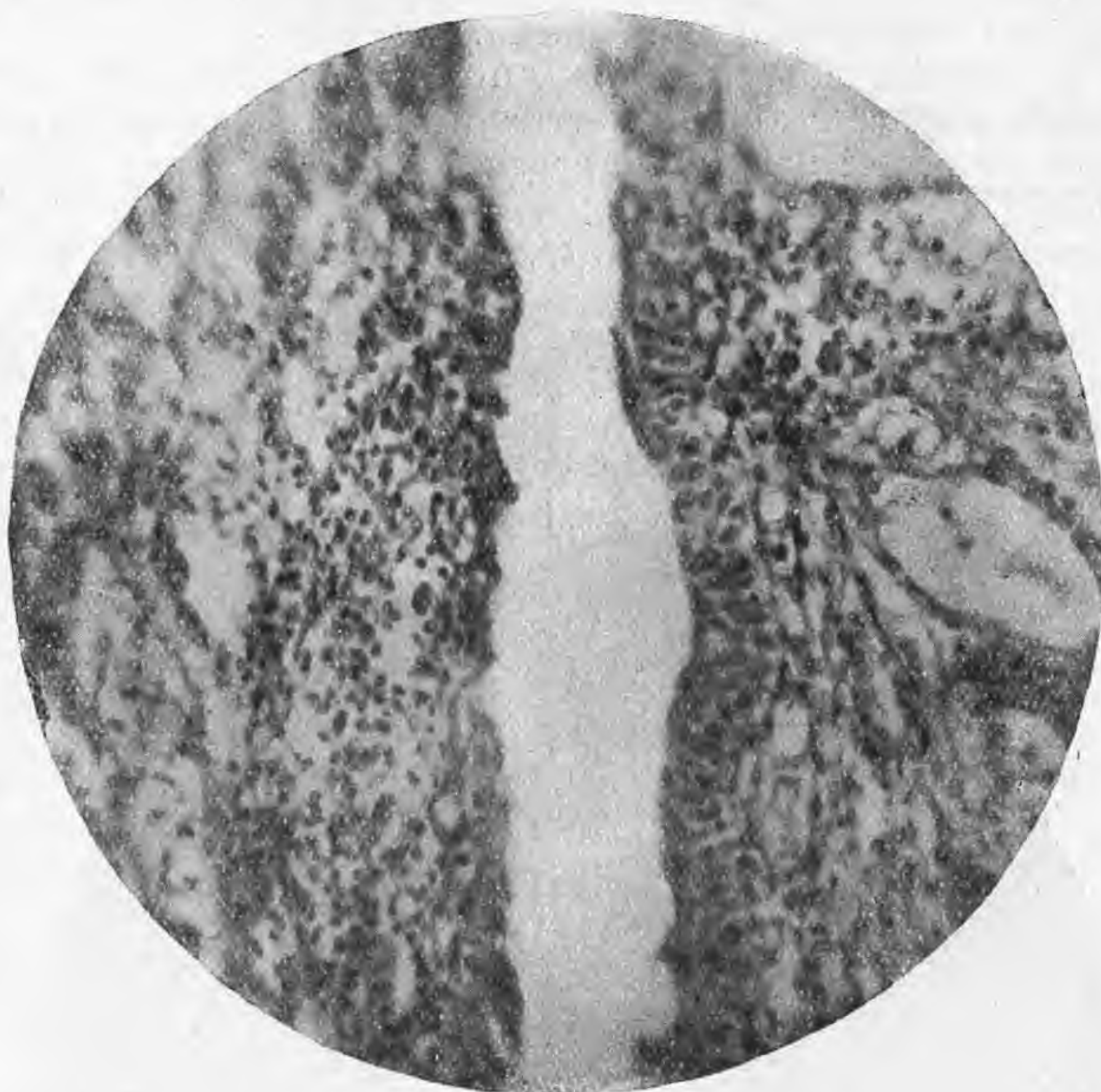



Fig. 5.

Fig. 6.

zione, ampia dilatazione dei vasi venosi e delle ghiandole mucipare che presentano elementi di migrazione nell'interno.

Nella fig. 6, sezione longitudinale antero posteriore del collo uterino, l'orificio del canale cervicale appare lievemente papillomatoso, l'epitelio manca in qualche tratto, le pareti del canale cervicale, per un breve tratto dopo l'ingresso, sono infiltrate profondamente di elementi rotondi parvicellulari. Le ghiandole mucipare sono ampie, dilatate, ripiene di elementi cellulari in disfacimento.

Il canale cervicale era chiuso e zaffato del suo tappo mucoso.

Era nettamente visibile il punto di passaggio fra epitelio pavimentoso polistratificato del collo ed epitelio cilindrico. L'epitelio cilindrico uterino non si estendeva fino al bordo dell'orificio del canale cervicale come nelle condizioni normali (Pozzi), ma il netto punto di passaggio fra i due epitelii si

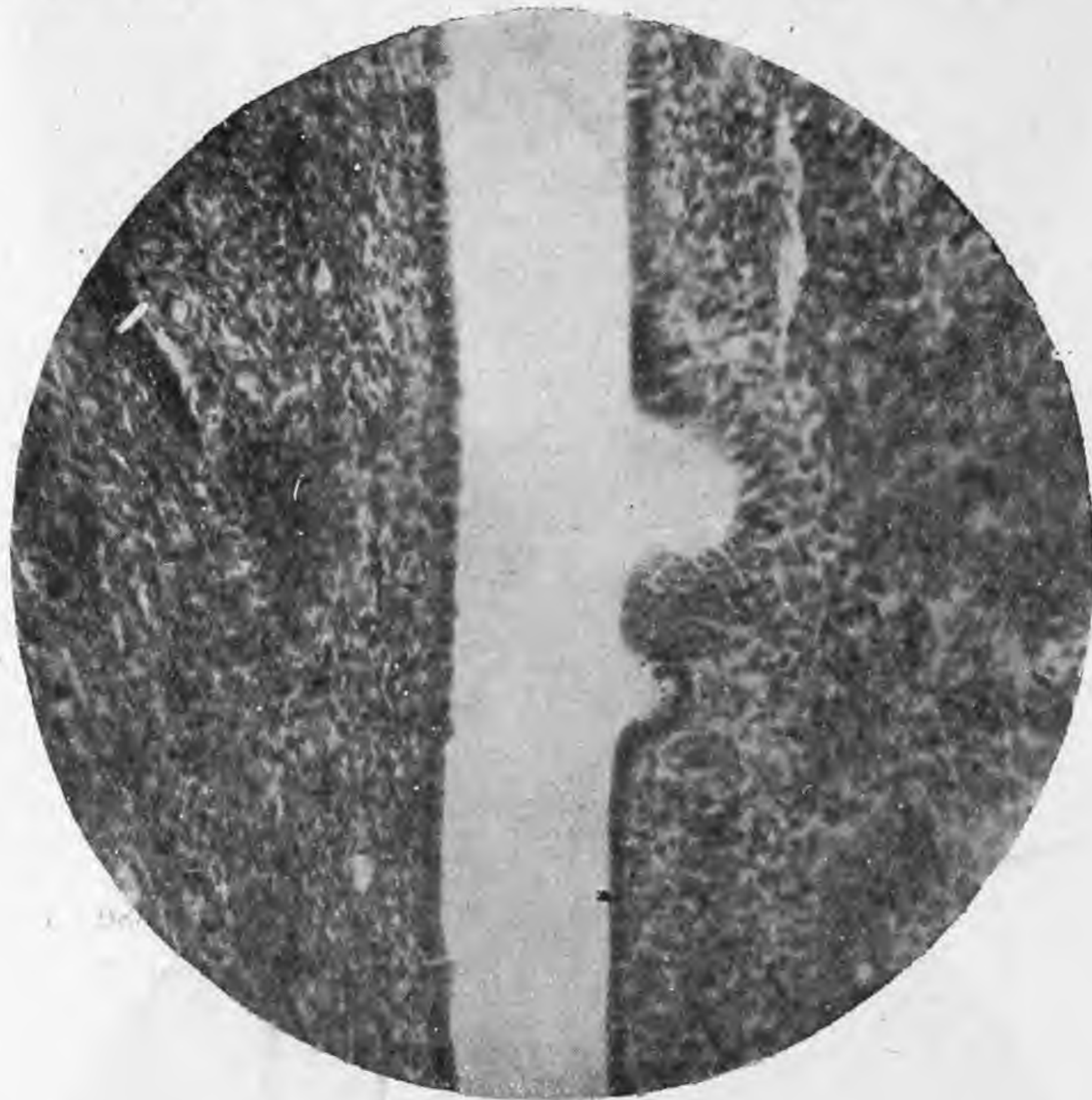



FIG. 7.

trovava molto più in alto nel canale cervicale, come di solito si riscontra nell'età adulta e nelle donne che hanno partorito.

Procedendo nel canale cervicale e nell'interno della cavità uterina, sempre in sezione longitudinale antero posteriore (fig. 7), l'epitelio cilindrico appare perfettamente integro e così il connettivo e il miometro.

Sole alterazioni apprezzabili, qualche accumulo di elementi cellulari connettivali e lievi alterazioni glandolari, che denotano uno stato irritativo probabilmente dovuto alle tossine gonococciche.

La ricerca del gonococco nelle varie sezioni è sempre riuscita vana.

Nel mio caso, in cui il processo datava da circa 85 giorni, quindi circa un mese di più dei due precedentemente descritti, e perciò anche in migliori condizioni per poter dimostrare le eventuali alterazioni dei genitali interni, le vere lesioni erano limitate a un breve tratto iniziale di canale cervicale.

Nel caso di Scomazzoni, a tutto il canale cervicale, ma non oltre.

Nel caso di Tommasi il canale cervicale era indenne.

CONCLUDENDO.

Le osservazioni cliniche, anche rese complete con la visione diretta delle lesioni del collo, non sono sufficenti per dedurre che il processo debba ascendere frequentemente ai genitali interni.

Hanno un grande valore le rare osservazioni anatomopatologiche praticate su bambine gonorroiche, morte di malattia intercorrente, dopo 2-3 mesi o più, dall'inizio dell'affezione blenorragica.

Dai 3 casi di questo genere fino ad ora studiati, credo si possa concludere ammettendo una localizzazione frequente all'uretra, al retto, alla vagina, alla superfice esterna del collo uterino, all'orificio, e ad un breve tratto del canale cervicale; eccezionale si deve ritenere la localizzazione alla totalità del canale cervicale e al resto dei genitali interni.

La lunga durata del processo e le recidive possono benissimo essere sostenute solo dalle frequenti localizzazioni anzidette, che, anche per le speciali condizioni anatomiche e per la qualità del terreno, offrono un asilo ben sicuro al gonococco, difficilmente raggiungibile dai vari mezzi terapeutici.

La rarità di un'ascensione del processo ai genitali interni è confermata dallo scarso numero di complicanze annessiali e peritoneali, in organismi la cui sensibilità dovrebbe essere anche più esagerata di quella degli adulti, e tale rarità si spiega principalmente con la mancanza di secrezione dall'utero, per cui il canale cervicale, al di sopra di qualche millimetro, rimane ben chiuso.

Ma volendo anche ammettere un canale cervicale in qualche caso permeabile, si ha raramente l'ascensione del processo, per quello stesso oscuro meccanismo di difesa individuale, per cui l'uretra delle stesse bambine, ben aperta e quasi costantemente affetta, permette raramente la diffusione del processo alla vescica.

*
* *

Sento il dovere di ringraziare il mio maestro prof. Fiocco per i preziosi consigli datimi.

BIBLIOGRAFIA.

Apert. La Médecine pratique, dic. 1923 e genn. 1924.

Chiavarelli. *Peritonite acuta diffusa gonococcica.* Riv. Ven. Sc. med., 1908, fasc. 7-8.

Galewski. *Die Kindliche Vulvovaginitis gonorrhoica.* Ztbl. f. Haut u. Geschlecht, 1922, B. VI, H. 9/10.

Kjellberg Gerda. *Examens ultérieurs de la vulvovaginite blénorragique.* Acta Dermato-venereologica, 1922, vol. II, fasc. 3-4.

Minassian. *La blenorragia nelle bambine a Venezia.* Riv. Ven. Sc. med., 1908, vol. II.

Pozzi. *Traité de Gynécologie*, 1905.

Rachford. *Gonococcus Vaginitis in Children.* Lancet-Clinic., anno 57°, p. 525, 1906.

Schlasberg. *Zur Kennitis der Rezidiven der Gonorrhöe bei Kleinen Mädchen.* Acta Dermato-venereologica, 1922, vol. III, fasc. 3-4.

Scomazzoni. *La blenorragia dei genitali delle bambine.* Giorn. It. Mal. Ven., 1922, fasc. I.

Id. *Contributo all'istopatologia delle alterazioni cervicali nella blenorragia delle bambine.* Ibid., 1924, fasc. VI.

Tommasi e Barbieri. *Contributo alla conoscenza delle vulvovaginiti blenorragiche, con necroscopia di un caso.* XVII Riun. Soc. It. Derm. e Sifil., Bologna, 5-7 giugno 1920.

Tommasi. *Studi ed esperimenti con metodi personali di cura nella blenorragia infantile.* XIX Riun. Soc. It. Derm. e Sifil., Roma, dicembre 1922.

Tridon. *De la fréquence des péritonites gonococciques chez les enfants atteints de vulvite.* Le Bulletin Médical, 1913, n. 32, p. 379.

RIVISTA SINTETICA

Sulla genesi-profilassi-cura del cancro

per il Prof. R. MARCHESINI
docente d'Istologia e di Tecnica Microscopica nella R. Università di Roma.

Le sperimentazioni e le osservazioni fatte da molteplici autori per poter giungere alla conoscenza della genesi dei tumori hanno portato invero molta luce e non dubbi chiarimenti; ed essenzialmente, tra queste, due assumono un valore rilevantissimo e cioè: *le colture in vitro e la supposta azione di virus filtrabili.*

Sulla possibile cultura delle cellule in vitro, iniziatasi con i lavori del Carrel e Burrows, di Lambert ed Hanes, noi possiamo trovare tutta la ragione delle *metastasi* cancerose; come cioè dei piccolissimi lembi, anche cellulari, del tumore, che si distacchino e si avviino per la corrente linfatica o sanguigna, possano impiantarsi in altri organi, lontani dall'origine del tumore.

Il tessuto ospite non servirebbe loro che come substrato nutritivo e non parteciperebbe alla moltiplicazione delle cellule del tumore, che con la lenta sua distruzione; dai cui detriti verrebbe preparato il materiale necessario alla vita e sviluppo del tumore.

È da considerarsi poi, veramente importante, la comunicazione fatta recentemente da M. E. Gye ed I. E. Barnard al Congresso annuale della British Medical Association.

Gye rende conto degli esperimenti eseguiti sul sarcoma della gallina della razza Plymouth Rock scoperto nel 1911 da Peyton Rous, e che è ritenuto da tempo come prodotto di virus filtrabile, perchè lo stesso Rous aveva dimostrato, che la riproduzione del tumore si poteva avere col filtrato attraverso candela.

Ora Gye avrebbe potuto ottenere delle culture di questo filtrato, usando un particolare terreno, capaci di riprodurre il tumore nel pollo.

Se però queste culture venivano centrifugate a novemila giri al minuto, il liquido soprastante non era più virulento. Egli allora prepara filtrati, attraverso candela, di sarcoma di Iensen, carcinoma ratto n. 2 e carcinoma topino n. 63, e trova che tali filtrati non sono capaci di riprodurre i tumori di origine; ma se a questi nuovi filtrati si addiziona il filtrato del sarcoma di Rous (inattivato con cloroformio) risulta costantemente che la iniezione della miscela dà sviluppo a veri sarcomi di Rous, identici al ceppo ordinario.

ha una spiccata infiltrazione dei soliti elementi; al di fuori di essa il tessuto epidurale è pur esso infiltrato. L'aracnoide pure ha proliferato ed è infiltrata dai soliti elementi come pure il velo collageno che normalmente riveste le radici. I vasi invece in questo tratto presentano più spiccata che altrove la tumefazione ialina. Nel nervo radicolare l'epinervo che è dato dalla dura ne presenta anche le medesime alterazioni. All'interno di esso si trova un tessuto formato da giovani trame collagene raramente stipate generalmente assai lasse formanti come un groviglio tendente ad assumere una disposizione grossolanamente concentrica attorno ai fasci nervosi. Questo connettivo, che è una continuazione dell'aracnoide e del velo collageno che riveste le radici nello spazio interaracnoideo, presenta le medesime alterazioni delle due membrane in parola, quindi è anch'esso proliferato ed infiltrato dai soliti elementi (cellule plasmatiche e cellule spugnose, linfocitoidi, eosinofili e cellule giganti); inoltre, specie nei primi tratti, si possono scorgere psammoni, gocce di sostanza lipoidea e in un punto anche una cisti con pareti accasciate che ho potuto seguire in numerose sezioni seriali. I vasi presentano la solita spiccatissima tumefazione ialina. Complessivamente, è da rilevarsi che i fatti proliferativi ed infiltrativi di questa regione rispecchiano quelli descritti nelle altre regioni. Il processo infiammatorio nel nervo radicolare avvolge tanto la porzione sensitiva che la porzione motoria, senza alcuna predilezione speciale alle volte più una, alle volte più l'altra e sovente s'infiltra all'interno dei fascetti e fra fibra e fibra. Questo fatto si verifica tanto per la porzione sensitiva quanto per la porzione motoria, ma in questa più raramente, saltuariamente nei diversi tratti, in vicinanza dei vasi e complessivamente in modo generalmente più scarso. Invece nella porzione sensitiva l'invasione è spiccatissima specie in vicinanza del ganglio ed in prossimità della dura madre, alle due estremità cioè del nervo radicolare, dove i fascetti sono più dissociati. I vasi nell'interno dei fasci sono generalmente in degenerazione ialina e circondati alle volte da anelli e cumuli di linfocitoidi, cellule plasmatiche ed anche cellule spugnose. Per le fibre si considerano separatamente la porzione sensitiva dalla motoria. *Per le prime* già con le colorazioni comuni, nelle generalità dei tratti esaminati, non si notano più nè cilindrassi, nè la mielina, le guaine perineuriche sembrano inspessite ed il loro lume o vuoto o scomparso. Si scorgono file parallele di nuclei allungati quasi a contatto gli uni con gli altri con le loro estremità. Con il Weigert-Pal le guaine mieliniche sono scomparse residuandone solamente qualche esile stria non continua. Questo rappresenta il grado più progredito della alterazione che si verifica in pochi nervi radicolari, invece nello stesso nervo radicolare ed alle volte nello stesso fascetto di fibre, sempre però nella porzione sensitiva, si scorgono sottili fibre normali con mielina che assume una tinta azzurro cupa con il Weigert e fibre grosse in cui la mielina, forse per una modificazione chimica, assume un colorito tendente al marroncino e fibre in cui la mielina è completamente scomparsa, ed è intervenuta una moltiplicazione degli elementi cellulari (Weigert-Pal, carminio). *Per le fibre motorie* la sofferenza è in linea generale meno accentuata, però debbo dire che in alcuni nervi radicolari era uguale per intensità o superava quella della porzione sensitiva (fig. 24). In alcuni poi ho riscontrato che accanto a gruppetti di esili fibre normali con nuclei abbondanti sì da far pensare ad un fatto di rigenerazione, esistevano anche fibre con mielina e nuclei normali, e fibre con mielina ad esili strie ed a bolle scolorite. Queste alterazioni a carico del nervo radicolare furono riscontrate in due nervi radicolari cervicali ed in due nervi radicolari della regione sacrolombare, con una accentuazione speciale per questi ultimi. Un nervo radicolare della regione dorsale media non presentava che alterazioni di poco conto. Per ciò che riguarda i gangli spinali dobbiamo notare quanto segue: la capsula connettivale generalmente è normale; solo qua e là si può scorgere qualche stria o qualche cumulo di mononucleati linfocitoidi, ma certo ben poca cosa. Invece alcune cellule nervose appaiono rattrappite con nucleo d'aspetto moriforme,

rimpicciolite fino alla scomparsa sì da aversi delle capsule vuote od al più con dei lembi di protoplasma granuloso. Ciò che poi colpisce maggiormente anche ad un piccolo ingrandimento è la proliferazione della parete capsulare, dimodochè essa appare alta e fittamente nucleata. Per gradi si giunge a capsule le quali hanno invaso tutto lo spazio occupato dalla cellula risultandone così dei globi che per la natura degli elementi cellulari si identificano come globi endoteliali (fig. 25). Qua e là attorno a qualche capsula ho notato una evidente infiltrazione di elementi linfocitoidi che si spinge ad invadere la capsula ed anche lo spazio pericellulare (fig. 26). Nelle cellule rimaste il pigmento è piuttosto abbondante. Nel nervo misto, che fu seguito anche per più di un centimetro al di fuori del polo distale del ganglio spinale, non si sono più riscontrati fatti infiammatori a carico dell'elemento mesenchimale e dei vasi, ma sia con le colorazioni comuni sia con il Weigert-Pal si riscontrarono numerosissime fibre degenerate (fig. 27) accanto a fibre normali ed a fascetti di fibre che si potrebbero considerare come rigenerate.

Crediamo ora opportuno di far precedere alla discussione clinica alcune considerazioni d'ordine anatomo-patologico che scaturiscono dall'esame macro e microscopico.

Le alterazioni a carico dei polmoni sono di natura evidentemente tubercolare come sono di probabile natura sifilitica quelle della aorta. Più interessante è il reperto del mesentere per cui si può formulare la diagnosi di mesenterite retrattile. Noi non ci addentreremo nella interpretazione di questa forma nota nei suoi aspetti ai nostri chirurghi ma di difficile conoscenza riguardo alla etiologia ed alla patogenesi. Diremo solamente che nelle nostre autopsie fu notata di frequente nei vecchi erniosi. Nel caso in parola essa può far parte della peritonite diffusa pregressa testimoniata da briglie, aderenze la quale potrebbe essere a sua volta legata tanto al processo tubercolare come anche al processo luetico.

Ma ciò che v'è di più interessante nel nostro caso è la presenza delle cisti, accompagnate ad una intensa meningite, ad alterazioni delle radici spinali, ad alterazioni del midollo spinale propriamente detto.

L'esistenza d'alterazioni a carico delle meningi nei casi di cisticercosi cerebrale fu rilevata per prima da Romberg nel 1823 e furono poscia descritte, sia dal lato macro che microscopico, da quasi tutti gli autori che s'occuparono dell'argomento. È da rilevarsi poi il fatto che da un gran numero di autori (Henneberg, Kocher, Schob, Krause, Alfeyewsky, Biondi, Papadia, ecc.) queste alterazioni non solo furono osservate nelle vicinanze delle cisti, ma anche nelle zone del tutto libere e lontane dai parassiti. Il quadro istologico di questa meningite è assai diverso da caso a caso e ciò in rapporto con i diversi gradi di sviluppo e con i fenomeni di regressione delle cisti. Non citeremo i diversi quadri riportati dai diversi autori, che dal più al meno s'assomigliano tutti, perchè questo ci porterebbe troppo lungi e perchè già essi si trovano riassunti in un recente lavoro del Forni. Per nostro conto ci limite-

remo a stabilire i caratteri differenziali tra la meningite che abbiamo riscontrato con le comuni meningiti luetiche. Noi riteniamo che:

per l'intensità generale del processo che assume proporzioni veramente imponenti;

per la maggiore intensità del processo infiammatorio nei punti più prossimi alle cisti;

per i diversi stadî di età del processo stesso;

per la grande abbondanza di cellule giganti che si debbano ritenere da corpi stranieri;

per la enorme quantità di cellule plasmatiche in preda ai diversi processi degenerativi del tutto simili a quelli descritti dal Papadia in un altro caso di cisticercosi;

per la presenza di mono e polinucleati eosinofili trovati quasi costantemente in queste forme;

per la grande quantità di detriti capsulari, di granuli di calcio e di pigmento sparsi ovunque fra le trame delle leptomeningi;

per la grande quantità di sostanze lipoidee libere ed inglobate in cellule granulo-grassose, in cellule giganti, nelle cellule fisse del connettivo;

per le alterazioni vasali che nel loro complesso non rispecchiano il tipo della endoarterite luetica;

per il fatto che gli infiltrati vasali non assumano mai la forma di noduli su di un punto dell'avventizia vasale, ma sono sempre distribuiti in modo regolare all'intorno di essi;

per la scarsa partecipazione diretta dell'elemento nervoso al processo infiammatorio;

per la mancanza di altre alterazioni nell'asse encefalo midollare (gomme, rammollimenti ischemici, ecc.);

per la mancanza infine del reperto della spirocheta ricercata con i mezzi più idonei;

la meningite da noi descritta sia abbastanza bene differenziabile dalla meningite luetica.

Consideriamo ora le alterazioni delle radici e del midollo spinale. Che nei casi di cisticercosi dell'asse encefalo midollare anche indipendentemente dalla sede delle cisti parassitarie si possa riscontrare la degenerazione e la scomparsa di sistemi di fibre è noto a coloro che si sono occupati di questo argomento (Stieda, Goldstein, Alfeyewsky, ecc.). Venendo più particolarmente al midollo spinale ricordo alcuni casi ben noti.

Henneberg (1912) ricorda un caso in cui la meningite cisticercotica aveva indotto nelle radici spinali posteriori ed esclusivamente in queste una degenerazione tanto ampia quanto è rara vedere nella stessa tabe dorsale. Nel caso di Rosenblath (1913) v'era bensì una meningite cisticercotica e degenerazione del fascio di Goll e dei fasci piramidali, ma queste degenerazioni erano con ogni probabilità in rapporto ad una cavità a carattere siringomielico ri-

scontrata a livello del midollo dorsale inferiore. Meyer (1906) in una donna sessantacinquenne morta due anni dopo dall'inizio di una sintomatologia per cui si fece diagnosi di sclerosi laterale amiotrofica riscontrò sulla faccia interna della dura madre encefalica 9 cisticerchi morti ed uno nella pia infossati nella circonvoluzione frontale ascendente di sinistra con usura della corteccia. Al midollo v'era degenerazione dei fasci piramidali e delle corna anteriori e microscopicamente esisteva attorno ai vasi del midollo e più attorno a quelli del midollo allungato e del ponte una forte infiltrazione avventiziale con linfociti e plasmacellule. Anche la pia del midollo era qua e là infiltrata da linfociti. L'A. pare ammetta trattarsi della mera coincidenza di una sclerosi laterale amiotrofica, ma all'azione del parassita egli farebbe almeno risalire con riserva i fatti flogistici piali e perivascolari. Altri però dopo di lui, così riferisce il Guccione, hanno interpretato il suo caso con minori riserve. Rosenblath lo pone fra quelli clinici di cisticercosi midollare e Alfeyewsky sembra ammettere che anche la degenerazione « primaria » dei fasci piramidali e delle cellule anteriori sia stato l'effetto delle tossine parassitarie.

Rimangono assai dubbii due antichi casi quello di Hirt (1867) e di Oppenheim (1891) in cui clinicamente si fece diagnosi di tabe dorsale e nei quali all'esame macroscopico fu riscontrata una cisticercosi delle meningi spinali. L'esame microscopico per il caso di Oppenheim mise in evidenza una meningite cisticercotica, per quello di Hirt esso fu poco conclusivo.

Per quello che riguarda il nostro caso noi abbiamo notato a carico del midollo spinale anzitutto una degenerazione dei cordoni posteriori. Questa degenerazione è a tipo nettamente radicolare, ma se si considerano i cordoni posteriori nella regione cervicale inferiore (fig. 12) si vede come le parti degenerate oltre che essere assimetriche il che può avvenire anche nella tabe dorsale, è assai più irregolare che nella tabe stessa pur volendola considerare anche nelle sue fasi iniziali. Considerando ora le alterazioni delle radici spinali sia anteriori che posteriori noi vediamo che esse vanno di pari grado con la presenza delle cisti e con la meningite cisticercotica; infatti nella regione cervicale sono solamente alterate quelle in rapporto diretto con un gruppetto di cisti. Per esse l'infiltrazione infiammatoria nella porzione mesenchimale con i soliti elementi è intensissima ed è abbondantissima la neoformazione vasale, il che non si verifica nella tabe, dove i processi infiammatori in questa regione sono assai scarsi. Inoltre qua troviamo una discreta ed alle volte notevole degenerazione anche delle radici motorie mentre nella tabe esse solo scarsamente degenerano.

Per le alterazioni del nervo radicolare si sono tenuti presenti e confrontati i preparati fatti da uno di noi a proposito di uno studio sulla patogenesi della tabe dorsale, studio fatto su di un caso di tabe recente ed un caso di tabe antico. Orbene, il confronto non regge. Nella tabe dorsale il processo infiammatorio a carico dell'elemento mesenchimale è si può dire quasi esclusivamente e preponderatamente localizzato a questa regione ed è rappresentato

quasi esclusivamente da cellule linfocitoidi e da scarse plasmacellule nel caso recente, da un tessuto sclerotico, vera cicatrice, nel caso antico. Qua invece il processo infiammatorio a carico degli involucri del nervo radicolare è una continuazione del processo meningitico generale e ne ha la stessa intensità e gli stessi elementi (cellule linfocitoidi, abbondantissime cellule plasmatiche anche nelle fasi degenerative, eosinofili, cellule giganti da corpi stranieri, detriti di cisti, ecc., ecc.). In queste regioni i fasci di fibre pertinenti alle radici posteriori sono assalite in modo assai più accentuato delle fibre pertinenti alle radici anteriori, ma questo è in rapporto alle particolarità anatomiche a cui si è accennato.

Un ultimo punto forse da mettere più in luce, riguarda le alterazioni a distanza, le alterazioni cioè delle zone in cui non furono riscontrate le cisti, rappresentate per il nostro caso dalla leptomeningite cerebrale e dalla ependimite ventricolare. Queste lesioni analoghe a quelle riscontrate da altri autori nei casi di cisticercosi (Henneberg, Kocher, Schob, Krause, Alfejewsky, Papadia, ecc.) sono da attribuirsi alla azione tossica irritativa esercitata a distanza dal cisticerco per l'intermediario del liquido cefalorachidiano, azione tossica dimostrata anche sperimentalmente da Borrel, Schlagdenhausen e Moursen, ecc., ecc.) e della quale se ne parla esaurientemente nei lavori del Forni e del Guccione.

Ora, riassumendo e cercando di interpretare le alterazioni riscontrate diciamo:

Nel caso nostro si è avuta la rarissima localizzazione di un cisticerco recemoso nelle meningi spinali. L'infezione risale a parecchio tempo come lo dimostrano le cisti a diverso periodo di sviluppo e di involuzione. La meningite cisticercotica caratterizzata da speciali elementi, e le cisti situate nello spazio subaracnoideo hanno alterato le radici spinali sia anteriori che posteriori. L'alterazione poi è generalmente più spiccata, non sempre però, nelle radici posteriori perchè esse vengono oltre che nello spazio intraaracnoideo di nuovo assalite nel loro punto più debole cioè nel N. radicolare. Da questa degenerazione delle radici posteriori si ha la degenerazione delle fibre che da esse derivano nel midollo spinale. L'alterazione delle radici anteriori porta di conseguenza la parziale atrofia delle cellule del corno anteriore che abbiamo descritta.

Riterremmo di origine in parte tossica in parte infiammatoria le alterazioni del ganglio spinale per cui si avrebbe la degenerazione delle cellule e la proliferazione dell'endotelio capsulare e l'infiltrazione di mononucleati, come pure riterremmo d'origine tossico-irritativa con l'intermediario del liquido cefalo-rachidiano le alterazioni encefaliche (meningite cisticercotica, ependimite). L'aspetto del N. Misto è una conseguenza logica di quello delle radici spinali.

Il quadro clinico offerto dal nostro Paziente è decisivo, e depone per una forma di tabe-paralisi.

Infatti dall'esamina dei fatti anamnestici, vediamo chiaramente delineato uno stadio iniziale, prodromico, caratterizzato da dolori per qualche tempo indecisi nella localizzazione e nei caratteri, che si localizzano poi agli arti inferiori e sono tipicamente lancinanti; da senso di stanchezza, da debolezza delle funzioni sessuali, da disturbi dei muscoli oculari (strabismo) quali si osservano comunemente nel periodo preatassico della tabe dorsale.

Dopo questo periodo, che si è protratto per oltre vent'anni, si è andata istituendo rapidamente una sindrome, ricca di sintomi obbiettivi di somma importanza, i quali ci hanno permesso di riconoscere la malattia come una tipica tabe dorsale. Fra i più importanti di questi, osserviamo innanzi tutto: disturbi vescicali, con incontinenza delle orine; debolezza sessuale fino all'impotenza completa; il s. di Argille-Robertson; diminuzione fino alla scomparsa dei riflessi tendinei patellari e achillei; il s. di Romberg; disturbi delle sensibilità, zona di ipoestesia circoscritta alla regione mammillare; e finalmente il disturbo nella coordinazione dei movimenti, caratteristico della tabe: l'atassia agli arti inferiori.

E nemmeno mancarono nel nostro caso disturbi psichici: negli ultimi mesi di vita, vediamo infatti intervenire idee deliranti, mancanza di affettuosità, incoscienza del proprio stato, agitazione psico-motoria, manifestazioni che non di rado si manifestano nel decorso della tabe dorsale, e che richiamano alla mente i sintomi psichici della paralisi progressiva.

Nel nostro caso dunque vi erano in primo luogo i segni classici della tabe, e in secondo quelli della paralisi progressiva, e si poteva clinicamente stabilire il rapporto fra le due malattie cioè: che ad una tabe già da tempo esistente si fosse andata associando la paralisi.

L'infezione luetica certamente contratta, e la reazione di Wassermann positiva nel sangue, veniva a dare maggiore importanza a tutto il quadro sintomatologico osservato, e ci faceva fissare la diagnosi clinica di *tabo-paralisi.*

Se non che, pensando ad alcune particolarità della sintomatologia, noi dobbiamo chiederci se il nostro caso altro non sia che un caso comune di tabe dorsale, ovvero se esso dalla banalità dei casi comuni si elevi per qualche carattere suscettibile di modificare il nostro concetto diagnostico.

Non ci fermeremo sul fatto che nel nostro P. i primi disturbi sensitivi iniziarono esclusivamente agli arti inferiori e quivi si mantennero per molti anni, mentre è noto che nella tabe i disturbi sensitivi all'inizio si localizzano per solito nel territorio delle prime radici dorsali, di modo che quando gli arti inferiori sono a loro volta colpiti, si hanno già le caratteristiche zone a cintura nella parte alta del torace e quelle longitudinali lungo la regione interna degli arti superiori (Erb). Esistono infatti i casi di *tabes inferior* in cui sono lese all'inizio le radici sacrali e le ultime lombari, dando precisamente i primi disturbi sensitivi agli arti inferiori.

E nemmeno ha grande valore il fatto che nel nostro caso lo stadio prodromico ebbe una lunghissima durata (22-23 anni), mentre il periodo atassico si è svolto e chiuso rapidamente nello spazio di pochi mesi.

Questa particolarità di decorso, pur essendo eccezionale, è possibile a verificarsi nella malattia di Duchenne. e come osserva l'Erb, il periodo preatassico può avere la durata di molti anni.

Nella sintomatologia che il P. ci presenta, troviamo poi un altro fatto che merita la nostra attenzione. Si tratta dell'ipotrofia notevole rilevata agli arti inferiori e più accentuata a quello di destra, ipotrofia che certamente dovette datare da tempo, se teniamo conto della spiccata diminuzione delle forze agli arti inferiori, e in maggior grado a destra, tale da rendere il malato, specialmente negli ultimi anni, nella impossibilità a sostenersi a lungo sopra gli arti inferiori.

Si poteva pensare che questo fatto fosse in rapporto allo stato di scadente nutrizione, alla quasi immobilità a cui il P. era ridotto dalla forte diminuzione delle forze. Ma in tal caso tutte le masse muscolari del corpo avrebbero dovuto perdere uniformemente del loro volume. Nel nostro paziente invece i gruppi muscolari, all'infuori di quelli degli arti inferiori, erano ancora ben conservati, ed inoltre abbiamo visto come la muscolatura del lato destro era in generale più compromessa di quella corrispondente a sinistra.

Ciò deporrebbe per un vero processo di distrofia muscolare andatosi svolgendo da tempo.

Anche nella tabe invero si possono osservare disturbi nel trofismo muscolare. Il Dejerine, che ha rivolto in modo speciale l'attenzione alle atrofie muscolari tabetiche, ritiene che esse si presentino in circa il 20 % dei casi; si svilupperebbero in modo subdolo, dapprima in corrispondenza degli arti inferiori, per diffondersi poi a tutto il corpo, e colpirebbero per lo più in modo simmetrico gli arti dei due lati. Secondo il Dejerine le atrofie muscolari che si riscontrano nella tabe, sarebbero un sintoma degli stadi avanzati, e ricorderebbero le atrofie muscolari neuritiche, precedute o accompagnate da degenerazióni muscolari. In tali casi, i reperti anatomici insieme a degenerazione dei muscoli, rivelano alterazioni degenerative dei nervi periferici mentre sono per lo più risparmiate le radici e le cellule delle corna anteriori del midollo.

L'atrofia muscolare osservata nel nostro paziente, non risponde esattamente al quadro clinico delle atrofie tabetiche, tracciato dal Dejerine, in quanto che l'ipotrofia non ha colpito in modo simmetrico la muscolatura degli arti inferiori. Ciò poteva deporre per una lesione delle radici e delle cellule delle corna anteriori, ma d'altra parte sono mancate nel nostro caso le contrazioni fibrillari nei muscoli colpiti, nè è stato possibile eseguire l'esame elettrico. Non avevamo quindi gli elementi per differenziare clinicamente i fatti neuritici dai fatti spinali.

Anche per questa particolarità il nostro caso poteva rientrare nel quadro clinico della tabe dorsale.

L'esame morfologico del sangue non è venuto ad alterare il diagnostico prima enunciato. L'eosinofilia nel sangue, tanto frequente nelle malattie pa-

rassitarie, ci è venuta a mancare, i granulociti eosinofili erano presenti appena nel 3 per cento.

E nemmeno risulta che il nostro paziente abbia mai sofferto di parassiti intestinali.

Per ragioni indipendenti dalla nostra volontà, ci è venuto anche a mancare un elemento diagnostico, che nel nostro caso era di straordinaria importanza: l'esame citologico del liquido cerebro-spinale.

Clinicamente dunque l'affezione di cui era affetto il nostro paziente non poteva essere altrimenti interpretata che per una forma tipica di tabe dorsale.

Il reperto anatomo-patologico, rivelando l'esistenza di un cisticerco racemoso del midollo spinale, ci ha sorpresi, ed ha fatto crollare la diagnosi di natura che avevamo emessa, con tutto questo però il quadro clinico, quale abbiamo descritto, rimane fermo nei suoi elementi, e si presenta grandemente istruttivo.

Abbiamo visto come le alterazioni anatomiche e specialmente quelle istologiche nel nostro caso si differenzino profondamente dalle lesioni che comunemente si riscontrano nella tabe.

E considerando attentamente queste alterazioni riguardo alla loro sede nell'asse cerebro-spinale, vediamo che esse ci spiegano esaurientemente tutta la sintomatologia riscontrata.

Vediamo infatti nel nostro caso che la degenerazione dei cordoni posteriori è assai irregolare, e che le alterazioni delle radici spinali posteriori, come delle anteriori, sono in rapporto diretto con la sede delle cisti e con la conseguente maggiore o minore intensità della meningite spinale che abbiamo chiamata cisticercotica.

I disturbi specialmente localizzati agli arti inferiori, alla sfera vescicale e genitale, che clinicamente potevano spiegarsi ammettendo nel nostro caso una *tabes inferior*, erano la conseguenza delle più importanti lesioni riscontrate nella porzione più inferiore del midollo per la presenza di abbondanti cisti localizzate nella coda equina.

Inoltre l'amiotrofia riscontrata agli arti inferiori e specialmente a destra, trovava la spiegazione nella sede delle degenerazioni delle radici motorie e nell'atrofia delle cellule delle corna anteriori che abbiamo più sopra descritte.

E così tutte le altre manifestazioni che per brevità non ripetiamo, trovano riscontro nell'estensione e localizzazione delle alterazioni midollari come abbiamo già dettagliatamente riferito.

Questo nostro studio viene dunque a portare un notevole contributo alla conoscenza dell'eziologia e patogenesi della tabe dorsale, e viene ancora una volta a stabilire che tabe non significa un processo morboso speciale, ma soltanto una sindrome dovuta alla caratteristica atrofia degenerativa, la quale può essere sostenuta sia dall'azione della tossina sifilitica, sia da tossine di altra specie. È noto infatti che nell'alcoolismo, nel tabagismo, nello ergotino-

Anno XXXIII Roma, 1° Marzo 1926 Vol. XXXIII-M (fasc. 3)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI

Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di anatomia patologica della R. Università di Roma.
Direttore: A. Dionisi

Sulle alterazioni del sistema reticolo-endoteliale in vari animali e con veleni diversi.

Dott. Filippo Guccione, aiuto.

La maggioranza degli autori si è occupato:

1° Dello speciale comportamento del fegato, dei reni, del peritoneo, negli animali smilzati, giungendo a conclusioni diverse, in quanto che alcuni sostengono che in detti organi si verificano delle modificazioni di struttura interpretabili come compenso alla asportazione della milza, altri autori invece negano tale interpretazione ammettendo che le modificazioni di struttura rilevate hanno un diverso significato;

2° Del comportamento delle anemie e degli itteri consecutivi in animali smilzati rispetto ai controlli, giungendo alla conclusione che la splenectomia rende più resistenti gli animali ai veleni emolitici e perciò meno soggetti alle anemie e agli itteri.

Con le ricerche attuali, adoperando veleni emolitici vari in animali di specie diversa, normali e splenectomizzati, mi sono proposto di portare un contributo nella interpretazione dei discussi fenomeni di compenso è di verificare

se i dati di fatto rilevati si accordano con i concetti di recente acquisiti sul significato dell'apparato reticolo endoteliale.

Per quanto riguarda il primo problema va rilevato che già il Tedeschi in una ragazza di 15 anni, morta in seguito a meningite cerebro-spinale acuta e nella quale all'autopsia si riscontrò una considerevole riduzione della milza per un vecchio infarto, macroscopicamente notò la presenza di numerose milze accessorie sparse nel peritoneo. Microscopicamente all'esame del fegato constatò la presenza di accumoli di cellule disposte attorno ai rami intraepatici della porta e ai vasi biliari.

Tali accumoli erano nettamente differenziabili dal tessuto di granulazione tubercolare, sifilitico, lebbroso. L'autore escluse che potessero essere in rapporto con la recente infezione meningea dato la sua rapida evoluzione così che, mettendoli in rapporto con la notevole riduzione del parenchima splenico, li interpretò come tessuto splenico neoformato.

Si pose inoltre il quesito se eventualmente gli accumoli di cellule che si rinvengono nel fegato in casi di emocromatosi umana non debbano a somiglianza del pigmento considerarsi come un fenomeno di compenso.

Restando nel dominio della patologia umana ricorderò che Faltin avendo laparatomizzato una ragazza alla quale sei anni prima era stata asportata la milza per rottura, rinvenne nel peritoneo numerosi noduli che interpretò come milze accessorie o come emolinfoglandole ipertrofiche.

Kretz riferisce ancora di aver riscontrato nel fegato di un soggetto morto di tifo dei focolai di necrosi e degli accumoli cellulari del tutto simili a quelli descritti dal Tedeschi. L'autore mette in rapporto tali proliferazioni cellulari con i gravi danni della milza consecutivi all'infezione tifosa.

Nel campo della patologia sperimentale non mancano osservazioni analoghe. Maffucci, Tizzoni e dopo Kostjurin osservarono nel peritoneo di animali splenectomizzati cellule fagocitarie e noduli rossi aventi una struttura simile alla milza, i quali ultimi con molta verosimiglianza devono interpretarsi come emolinfoglandole.

Freytag in un lavoro di controllo ebbe agio di confermare tale reperto: i noduli comparirebbero dopo 4-5 settimane.

B. Schmidt in topi smilzati trovò un aumento delle cellule di Kupffer e proliferazioni cellulari a forma di follicoli attorno ai rami della porta, delle venule centrali e in mezzo ai lobuli epatici stessi; tali proliferazioni si accompagnavano ad atrofia di cellule epatiche. Va ricordato che lo stesso autore rinvenne tali elementi anche nei reni attorno ai vasi interlobulari, agli arcuati e nell'ilo. A suo avviso la proliferazione procederebbe dalle cellule avventiziali. Solo una volta tra numerosissimi topi esaminati e non splenectomizzati rinvenne nel fegato un accenno a tali proliferazioni, dato di fatto rilevato anche da Hansemann.

Contro queste osservazioni stanno i reperti del tutto contradittori di altri autori. Così Port in numerosi conigli splenectomizzati non ebbe mai l'opportunità di rilevare tali reperti. Eppinger in animali smilzati e osservati anche

dopo un anno e mezzo ebbe del pari reperti negativi; solo nei cani potè constatare con una certa regolarità un ingrossamento delle gl. emolinfatiche retroperitoneali, dato questo che si accorda con le osservazioni dei summenzionati autori e di altri (Morandi e Sisto, Scarpello, ecc.). Oberndorfer in topi trattati con itterogeno vide nel fegato delle proliferazioni cellulari perivasali, ma non credette di poterle mettere in rapporto genetico con le cellule di Kupffer.

Per quanto riguarda i noduli istiocitari rinvenuti nel fegato in casi di tifo e che da Kretz furono interpretati come un compenso ai danni della milza presenti in detta infezione, Faber in un recente lavoro li mette in rapporto con le necrosi delle cellule epatiche alle quali seguirebbero processi proliferativi degli elementi dell'apparato reticolo endoteliale. Una stessa interpretazione dà per i noduli che si rinvengono nella milza e nel midollo osseo; in quanto ai noduli rilevati nei reni non sa dare una sufficiente spiegazione.

Relativamente all'apparato reticolo-endoteliale può dirsi che lo studio di esso è connesso con la quistione del ricambio dei lipoidi da un canto, dall'altro con quello della biligenesi. È noto infatti che alcuni autori seguendo le classiche ricerche di Minkowski-Naunyn ammettono che il fegato sia l'organo formatore della bile (teoria epato-cellulare), altri ritengono che ne sia del tutto estraneo (teoria anepato-cellulare) essendo la bile elaborata dagli elementi dell'apparato R. E. Fu il Ribbert che per il primo nel 1904 richiamò l'attenzione sulla proprietà di alcuni elementi cellulari di fagocitare il carminio inoculato sperimentalmente. Studi ulteriori dimostrarono che tali elementi prendono parte attiva al ricambio dei lipoidi onde si venne alla concezione che essi costituiscono un tutto organico che fu denominato apparato R. E., al quale fu data una estensione maggiore o minore a seconda che vi si comprendono o no gli elementi istiocitari. In genere si intende limitato agli endoteli e alle cellule del reticolo della milza, delle gl. emolinfatiche e linfatiche, del midollo, dei surreni e alle cellule di Kupffer.

Una esposizione completa su tale apparato può leggersi nei comuni trattati di patologia generale. Mi limito quindi a ricordare che è ormai assolutamente provato che tale apparato partecipa attivamente all'eritrocateresi, anzi può dirsi che ne è indispensabile attore. Infatti negli animali smilzati come dimostrarono tra i nostri Guizzetti e Banti si ha un ritardo, almeno in alcuni animali, nella comparsa dell'ittero. Recentemente poi si è visto che con la somministrazione di sostanze colloidali, le quali hanno la proprietà di bloccare gli elementi del reticolo, non si ha più ittero in animali adatti ed avvelenati con sostanze emolizzanti o per lo meno è fugacissimo. L'assenza stessa di ittero intenso negli animali epatoectomizzati e avvelenati, da alcuni autori viene spiegata col fatto che col fegato viene asportato tutto il complesso delle cellule di Kupffer.

I veleni impiegati sono noti agli studiosi, il che mi consente di accennare solo per sommi capi alle loro proprietà.

La toluilendiamina fu riconosciuta come sostanza itterogena da Schmiede-

berg. È molto sensibile per il cane, specie se giovane tanto che con dosi di 2 cgr. pro kl. in 24 ore o in 48 si ha ittero; i cani smilzati comparativamente resistono più a lungo. Secondo Banti sarebbe più un veleno ad azione tossica generale che emolitico. I suoi effetti non sempre sono proporzionati alla dose impiegata. Gli animali si assuefanno rapidamente al veleno; volendo ottenere un avvelenamento cronico è necessario aumentare le dosi, spesso in modo considerevole. I conigli, le cavie, il topo sono meno adatti allo studio di questa forma di avvelenamento.

La pirodina si comporta a un di presso come la TLD: alla dose di 2 cgr. da avvelenamento cronico; con 5 cgr. acuto. Gli animali si assuefanno rapidamente.

I sali di tellurio, il cui studio è dovuto principalmente a R. Luzzatto, hanno anch'essi proprietà emolitiche per quanto la loro azione sia spesso variabile, anche in animali della stessa specie. In genere può dirsi che alla dose di 2 millgr. pro kl. si ha un avvelenamento cronico, con 5 millgr. acuto.

L'etichetta morfologica dell'azione di tali veleni è data essenzialmente dalla vivace eritrocateresi rilevabile negli elementi dell'apparato R. E. e dai processi degenerativi e necrotici presenti in vari organi.

PROTOCOLLO DELLE ESPERIENZE.

Per le esperienze furono impiegati cani, conigli e cavie. Tutti gli animali furono splenectomizzati mediante laparotomia paramediana sinistra.

Il decorso postoperatorio fu ottimo; le ferite laparotomiche guarirono per prima intenzione. Soli incidenti la morte di due cani: uno per emoperitoneo da incompleta emostasi, l'altro per strappamento della sutura addominale e consecutiva fuoriuscita dei visceri.

Si ebbe cura di utilizzare conigli e cavie della stessa età e all'incirca dello stesso peso; per i cani non essendo possibile averli della stessa età si curò che fossero della stessa taglia e a un di presso dello stesso peso. Gli animali divisi in tre serie furono avvelenati rispettivamente con « pirodina », « toluilendiamina », « tellurito di potassio ».

I vari veleni in soluzione acquosa furono inoculati per via ipodermica. A ogni serie di animali fu inoculata una stessa dose iniziale di veleno pro chilo, tanto negli smilzati che nei rispettivi controlli (non smilz.), che si cercò di sorpassare il meno possibile.

L'avvelenamento fu iniziato sempre dopo setti giorni dalla splenectomia. Tutti gli animali furono tenuti fino alla morte.

PRIMA SERIE. — Avvelenamento con pirodina (Pir.).

Primo gruppo: Cane smilzato. Maschio, Peso gr. 7400. Il 25-29 di marzo e il 2-7-15 di aprile inoculato con 2 cgr. pro kl. di Pir. Nessuna apprezzabile variazione di peso, nè ittero. Il 22-29 di aprile e il 5 di maggio 4 cgr.; lieve

diminuzione di peso. Il 13-17 dello stesso mese 6 cgr.; lieve ittero delle sclere. Il 21 cgr. 10; l'ittero si rende più manifesto, si stabilisce inoltre una cheratite bilaterale. Il 28 venti cgr.; si accentua maggiormente l'ittero, alla cheratite si aggiunge un ipopion. L'animale che appare molto deperito muore il 1° del sei. Peso gr. 4400. Durata dell'esperimento gr. 68.

Anatomicamente si riscontrò: cheratite con ipopion bilaterale — ittero diffuso — fegato con numerose aree necrotiche rilevabile all'esame esterno e della superficie di sezione. La cistifellea ripiena di bile densa, bruniccia. Le gl. emolinfatiche alquanto tumefatte e arrossate, ma senza alterazioni visibili. Il disegno della corticale dei reni alquanto confuso. Il midollo osseo delle costole e del femore rosso-oscuro.

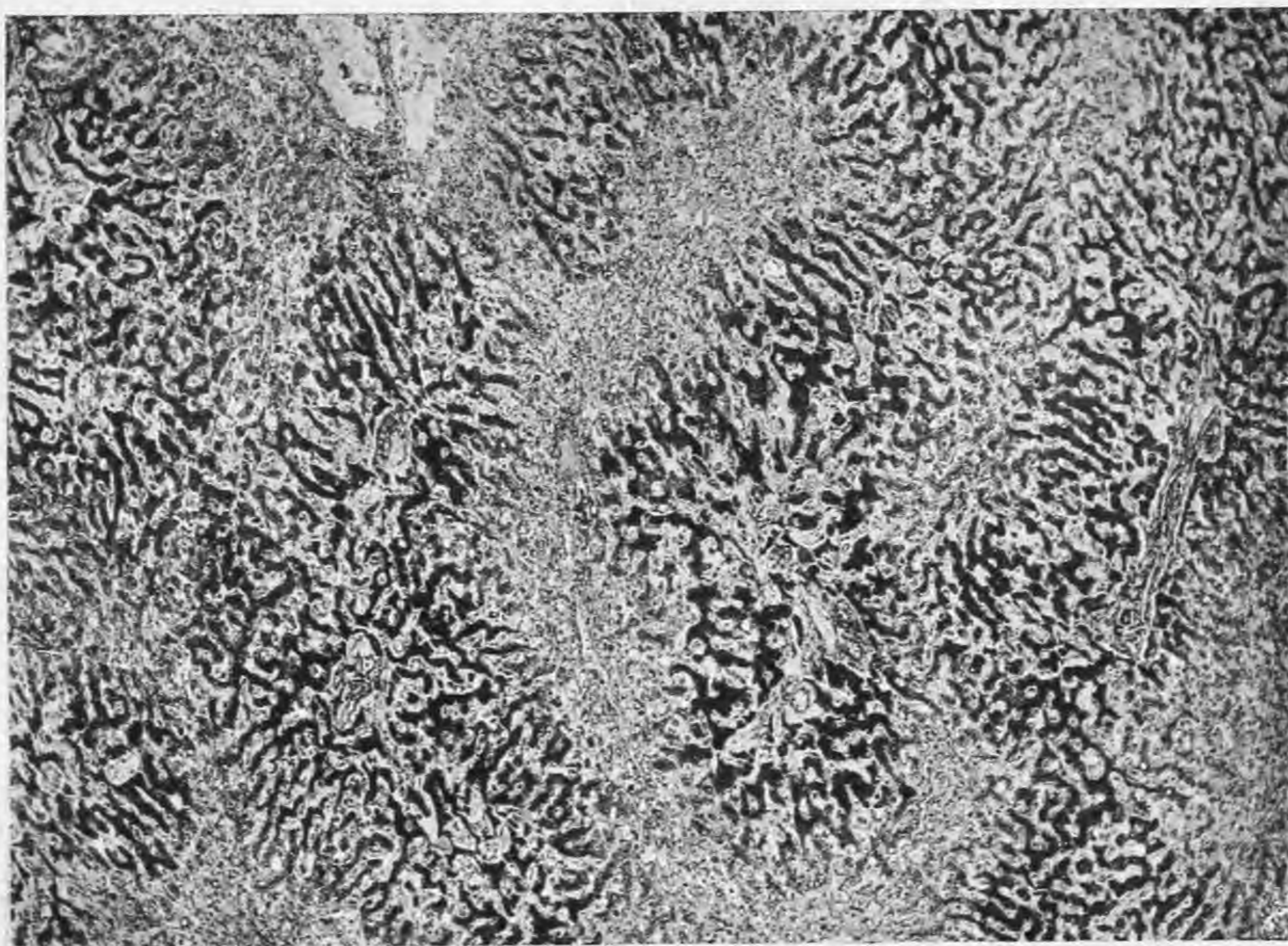



FIG. 1.

Es. istologico. Fegato: Visto a piccolo ingrandimento si nota necrosi più o meno estese delle parti centrali dei lobuli o di interi lobuli (fig. 1). Si nota inoltre un infiltrato considerevole negli spazi periacinosi e in corrispondenza delle parti di parenchima epatico necrotico e degenerato.

Visto a forte ingrandimento si nota: presenza di lobuli epatici la cui venula centrale appare parzialmente trombizzata e contenente nella parte libera gl. rossi e bianchi, quest'ultimi in notevolissima quantità. Altrove si notano delle trabecole centrali di cellule epatiche necrotiche o scomparse per atrofia. La necrosi delle cellule epatiche risulta evidente per la scomparsa del nucleo, mentre il citoplasma è fuso in una massa uniforme intensamente colorata con l'eosina.

Man mano che si procede verso la periferia del lobulo epatico i cordoni di cellule epatiche per quanto sottili appaiono ben evidenti col loro nucleo e con il loro protoplasma; in qualche tratto presentano un'adiposi considerevole e anche degenerazione grassa, come si rileva dalle alterazioni nucleari concomitanti.

Se si rivolge l'attenzione ai capillari contenuti tra le cellule epatiche si rileva come tra gli elementi necrotici e notevolmente aumentati di volume (ne-

crosi da coagulazione) essi appaiono ristretti: le cellule di Kupffer e gli endoteli sono abbastanza evidenti. Qualche cellula di Kupffer notevolmente ingrandita occupa a volte il lume del capillare e contiene residui di gl. rossi.

Procedendo verso la zona non necrotica i capillari si presentano notevolmente ectasici, le loro pareti sono ben evidenti così da permettere un'esatta descrizione degli elementi che contengono. In alcuni si veggono infatti delle formazioni che hanno tutte le apparenze di trombi capillari, in altri gl. rossi, gl. bianchi ed elementi endoteliali rigonfi. Le cellule di Kupffer spiccano entro i capillari per la loro grandezza, per la forma ovoidale o irregolare, per i prolungamenti tozzi e per il contenuto di residui di gl. rossi.

Per assicurarsi della natura degli elementi che esercitano la fagocitosi si porta l'attenzione ove le trabecole sono ben conservate, così da evitare qualsiasi errore tra le cellule epatiche e quelle di Kupffer; si è inoltre tenuto conto di determinare i contorni cellulari in maniera che non possono scambiarsi con accumoli di gl. rossi, tanto alle volte è l'accumolo di frammenti e di residui di gl. rossi nel citoplasma. È degno di nota il fatto che gli elementi corpuscolati che si trovano entro le cellule alcuni hanno una tinta giallo-verdastra e altri rossa tinta dall'eosina. A volte se ne contano 4-5 o più. Non di rado si vede il nucleo dell'elemento fagocitante, il quale è per lo più picnotico con uno spazio chiaro periferico; molti di tali elementi sono necrotici.

In tratti ove non è facile rendersi conto della posizione topografica degli elementi si veggono delle grossissime cellule con nucleo gigante lobato, ipercromatico, poligonali, con citoplasma lievemente granuloso, aventi un diam. di 20 micr. non ben definibili.

In alcuni lobuli epatici tra le trabecole appaiono, in spazi amplissimi riconoscibili a volte come capillari per la conservazione degli endoteli, accumoli di speciali elementi rappresentati da leucociti a n. polimorfo, monociti, elementi in cariocinesi (diastro). Si notano ancora degli elementi con nucleo piccolo rotondeggiante, periferico, a volte frammentato, picnotico, protoplasma più o meno compatto.

Il connettivo del fegato non è aumentato nè dalla capsula, nè dagli spazi triangolari. In questi attorno ai vasi biliari e alle vene si veggono degli infiltrati costituiti da cellule varie: alcune mostrano protoplasma abbondante, nucleo rotondo con membrana nucleare ben evidente e granuli di cromatina sparsi nella massa nucleare stessa.

Altri elementi hanno nucleo povero di cromatina, citoplasma poco tingibile con l'eosina e poco riconoscibile; altri hanno un nucleo ipercromatico, citoplasma ben evidente, granulare; si rinvengono inoltre in discreto numero plasmacellule, e leucociti a n. polimorfo, linfociti, monociti a nucleo lobato. Eccezionalmente figure di divisione nucleare. Alcuni degli elementi e in ispecie le plasmacellule sono necrotici.

Il contenuto di ferro delle cellule epatiche in genere è più abbondante che in quelle di Kupffer. In alcune cellule di Kupffer poi si rinvengono a volte granuli gialli che non danno la reazione del ferro e che con molta verosomiglianza vanno interpretati come pig. biliare.

Reni: Nei glomeruli si nota desquamazione degli epiteli della capsula. In certi tratti alla periferia del glomerulo si veggono accumoli di leucociti alcuni a nucleo polimorfo, altri mononucleati, ricchi di protoplasma, altri con nucleo reticolato. Tali infiltrati che ricordano quelli descritti nel fegato si rinvengono anche attorno ad alcune vene e arterie interlobulari.

Gl. emolinfatiche: Nettissima la distinzione tra cordoni midollari e reticolo. Al di sotto della capsula è ben manifesto il seno marginale, nel quale si veggono, oltre ad elementi del reticolo rigonfi e con intensa funzione fagocitaria, dimostrata dalla presenza di residui di gl. rossi nel loro citoplasma, leucociti e gl. rossi.

Eccezionalmente si veggono follicoli distinti nelle parti marginali e un gran numero di elementi linfoidi accumolati intorno ad ampi capillari san-

guigni e intercalati da elementi del tipo reticolato distinti nettamente per i caratteri del citoplasma abbondante. Gli elementi del reticolo spesso sono binucleati.

In altri tratti ove mancano gli elementi linfocitari e plasmacellulari che a volte sono in maggior numero si rinvengono grossi seni con giganteschi elementi del reticolo, che hanno esercitata la fagocitosi intensamente e presentano alterazioni necrotiche e degenerative.

Nelle trabecole di connettivo che decorrono nel parenchima glandolare e che non contengono vasi sanguigni, si veggono plasmacellule in gran numero tra gli elementi del connettivo delle trabecole e alla periferia dei vasi.

Degno d'interesse è la trasformazione plasmacellulare delle glandole emolinfatiche con funzione emocateretica vivissima degli elementi del reticolo. La reazione del ferro nelle inclusioni che si riscontrano negli elementi del reticolo non appare evidente.

Pancreas Aselli: Il seno marginale visibile solo in qualche tratto. Gli elementi del reticolo rigonfi. I follicoli non nettamente separati dai cordoni midollari.

Alla periferia della glandola si rinvengono linfoblasti in gran numero disposti in una fine rete nella quale si notano scarsi elementi del reticolo. Nei seni intermediari si notano numerosi elementi grandi d'aspetto reticolare contenenti vacuoli e residui di elementi cellulari. Tali elementi sono molto numerosi e ben distinti dagli endoteli dei seni stessi; a volte presentano grosse masse di pigmento emoglobinico.

Non si notano megacariociti, ma numerose plasmacellule specie negli accumoli linfocitari sottocapsulari nei quali si trovano pure gl. rossi nucleati. Tali elementi si rinvengono pure nel lume dei seni marginali e negli intercalari.

L'insieme di questo reperto fa considerare queste glandole come più vicine per la loro funzione e per la loro struttura alle glandole emolinfatiche che alle linfatiche. Con la reazione di ferro il pigmento giallo rimane dello stesso colore; in alcuni tratti ha una certa tendenza al verde.

Gl. linfatiche: Molto evidenti i follicoli; arterie follicolari d'aspetto normale. Essi constano di linfoblasti e linfociti i cui elementi cellulari sono nettamente distinguibili. Nelle maglie di tale reticolo, specie nelle parti centrali e periferiche del follicolo, si rinvengono plasmacellule.

Nei cordoni midollari appaiono megacariociti ora isolati, ora a gruppo col tipico nucleo lobato ben differenziabile in due parti: la periferica intensamente basofila, la perinucleare senza speciali reazioni. Le plasmacellule sono sparse qua e là, ma in numero infinitamente inferiore a quelle che si rinvengono nelle emolinfatiche.

Gli elementi del reticolo mostrano di esercitare la fagocitosi, che per altro è molto meno pronunziata di quella esercitata dalle cellule di Kupffer e dalle cellule del reticolo delle glandole emolinfatiche.

Si nota ancora un dato di fatto importante: le forme mature di linfociti sono scarse rispetto ai linfoblasti e si può dire anche rispetto ai megacariociti. In alcuni tratti si nota un ispessimento delle fibre del reticolo che per quanto non conduca alla fibroadenia appare però abbastanza evidente per essere rilevato come una speciale caratteristica. In tali tratti gli elementi sono rarefatti.

Non è dato osservare figure di cariocinesi tra gli elementi del reticolo. Negativa la reazione del ferro.

Il midollo delle costole negli strisci dimostra le caratteristiche del midollo linfoide; è ricchissimo di normoblasti e di elementi del tipo megacariocitico; non si rinvengono però cariocinesi. Gli elementi del reticolo contengono pigmento giallo ocra. Tra i gruppi di mielociti non si distinguono eosinofili. Abbastanza numerosi i leucociti adulti. Non si osserva policromatofilia dei gl. rossi. Gli elementi del reticolo sono distinguibili per il loro nucleo grosso.

Nel midollo del femore si notano numerosi megacariociti, fagocitosi considerevoli degli elementi del reticolo. I vasi del midollo sovraripieni di gl. rossi.

Tali caratteristiche depongono più per il midollo funzionante. L'eritrocateresi è discreta; scarso il contenuto di ferro negli elementi del reticolo.

Cane controllo: Maschio. Peso gr. 7000. Il 25 marzo due cgr. pro kl. di Pir. Il 29 dello stesso mese e il 2-6-10 di aprile inoculato come sopra. Si nota lieve ittero. Muore il 12. Durata dell'esperimento g. 18. Peso gr. 4300.

Anatomicamente si nota: Stato anemico grave dei vari organi. Nessuna lesione apprezzabile del fegato; cistifellea ripiena di bile densa-bruniccia. Milza ricca di sangue e alquanto aumentata di volume. Midollo delle costole e del femore rosso-oscuro.

Esame microscopico. Fegato: A differenza del cane smilzato si nota solo dilatazione dei capillari sanguigni con atrofia secondaria delle trabecole di cellule epatiche. Le cellule di Kupffer contengono emosiderina e residui di gl. rossi. Positiva la reazione del ferro.

Milza: Ben conservati i follicoli, le trabecole, i setti. I seni della polpa sono dilatati e ripieni di sangue. Le cellule del reticolo sono rigonfie, parzialmente necrotiche e contengono pig. emosiderinico in notevole quantità, come risulta anche dalla reazione del ferro.

Reni: Si rileva la presenza degli stessi infiltrati riscontrati nel cane smilzato attorno a fini vasi interlobulari.

Gl. emolinfatiche: Attiva fagocitosi da parte degli elementi del reticolo. Presenza di megacariociti tra gli elementi linfocitari e di scarse plasmacellule.

Pancreas Aselli: Si comporta come le emolinfatiche.

Gl. linfatiche: Nessuna particolarità degna di nota; moderata fagocitosi.

Il midollo delle costole mostra una grande eccitazione eritropoietica con presenza di numerosi normoblasti e megacariociti. Nel midollo del femore presenza di megacariociti e di emosiderosi da parte degli elementi del reticolo.

Riassumendo si ha:

Il cane smilzato sopravvisse 68 g. con una dose complessiva di gr. 4,50 di veleno; il controllo g. 18 con una dose complessiva di 70 cgr.

In entrambi si ebbe ittero.

L'eritrocateresi tra i due animali non presenta sensibili differenze. Ma poichè, come detto sopra, il controllo soccombette in un periodo di tempo minimo rispetto allo smilzato e ricevette una quantità di veleno di gran lunga inferiore è certo che la distruzione dei gl. rossi provocata dalla pirodina eccita nel cane in sommo grado la eritrocateresi della milza.

Nel fegato del cane smilzato si rilevano gravi alterazioni parenchimali acute, prevalentemente necrosi, probabilmente da mettere in rapporto con disturbi di circolo (trombosi).

Sempre nel fegato del cane smilzato si notano dei focolai d'infiltrazione cellulare attorno alle venule centrali, nella compagine dei lobuli, e negli spazi triangolari.

Infiltrati della stessa natura si rinvengono nei reni di entrambi gli animali attorno a fini vasi interlobulari.

Sulla interpretazione di tali infiltrazioni diremo più oltre, dirò solo che non possono mettersi in rapporto con focolai di atrofia centrolobulari o della periferia del lobulo in quanto sono stati riscontrati nei reni senza che coesistessero alterazioni renali di altra natura.

Fig. 2.

Fig. 1.

Fig. 3

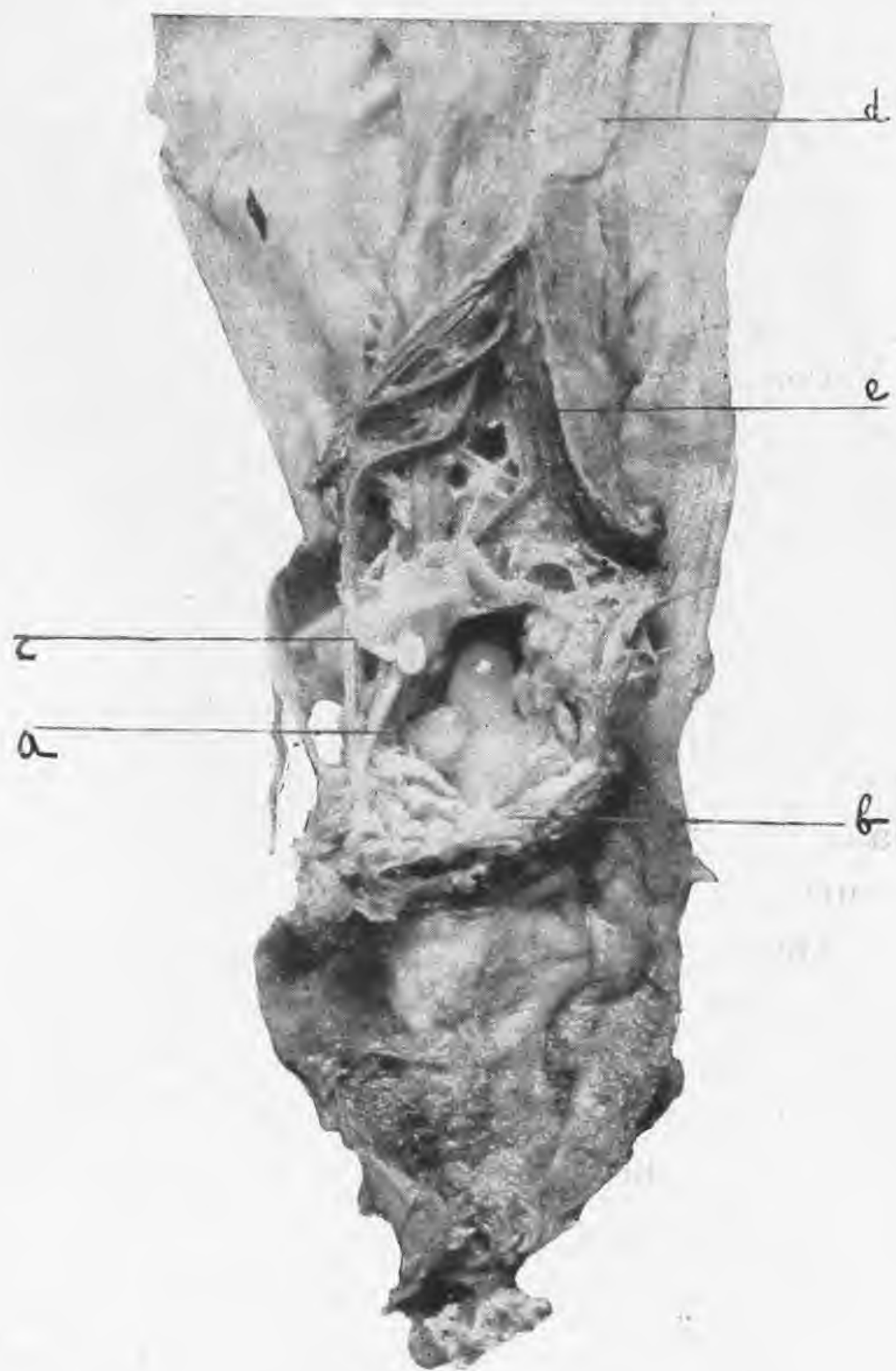
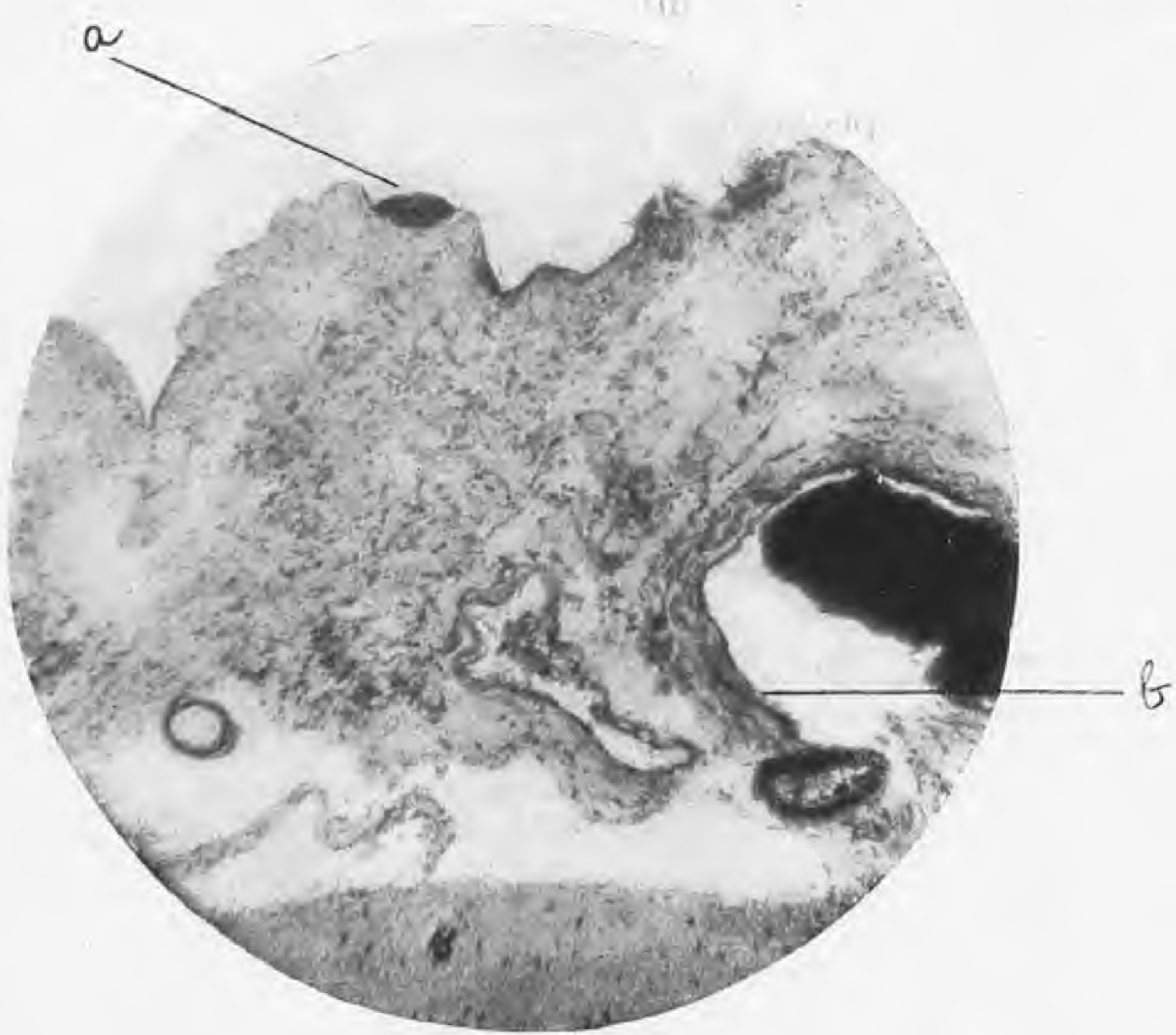



Fig. 4.

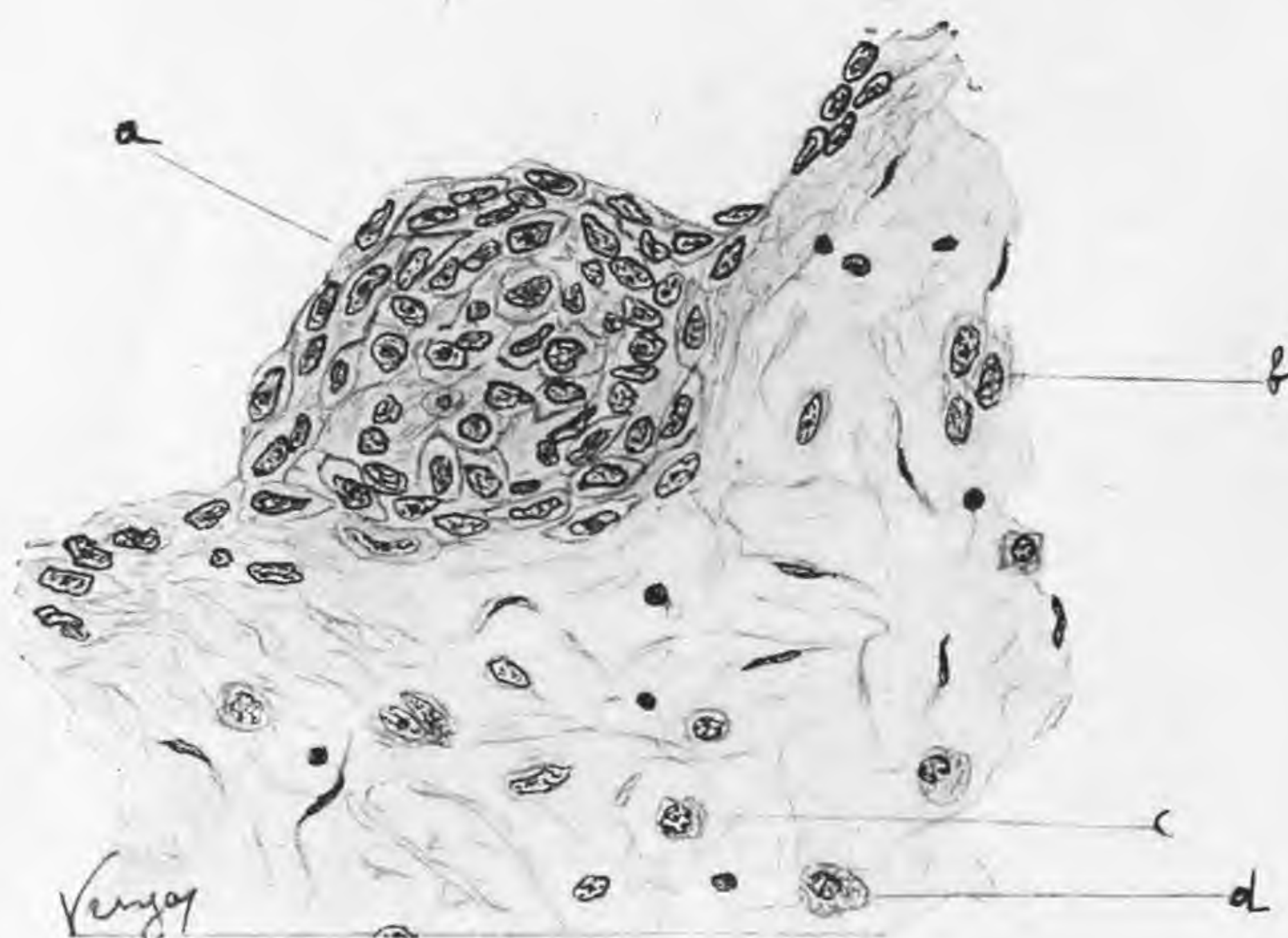



Fig. 5.

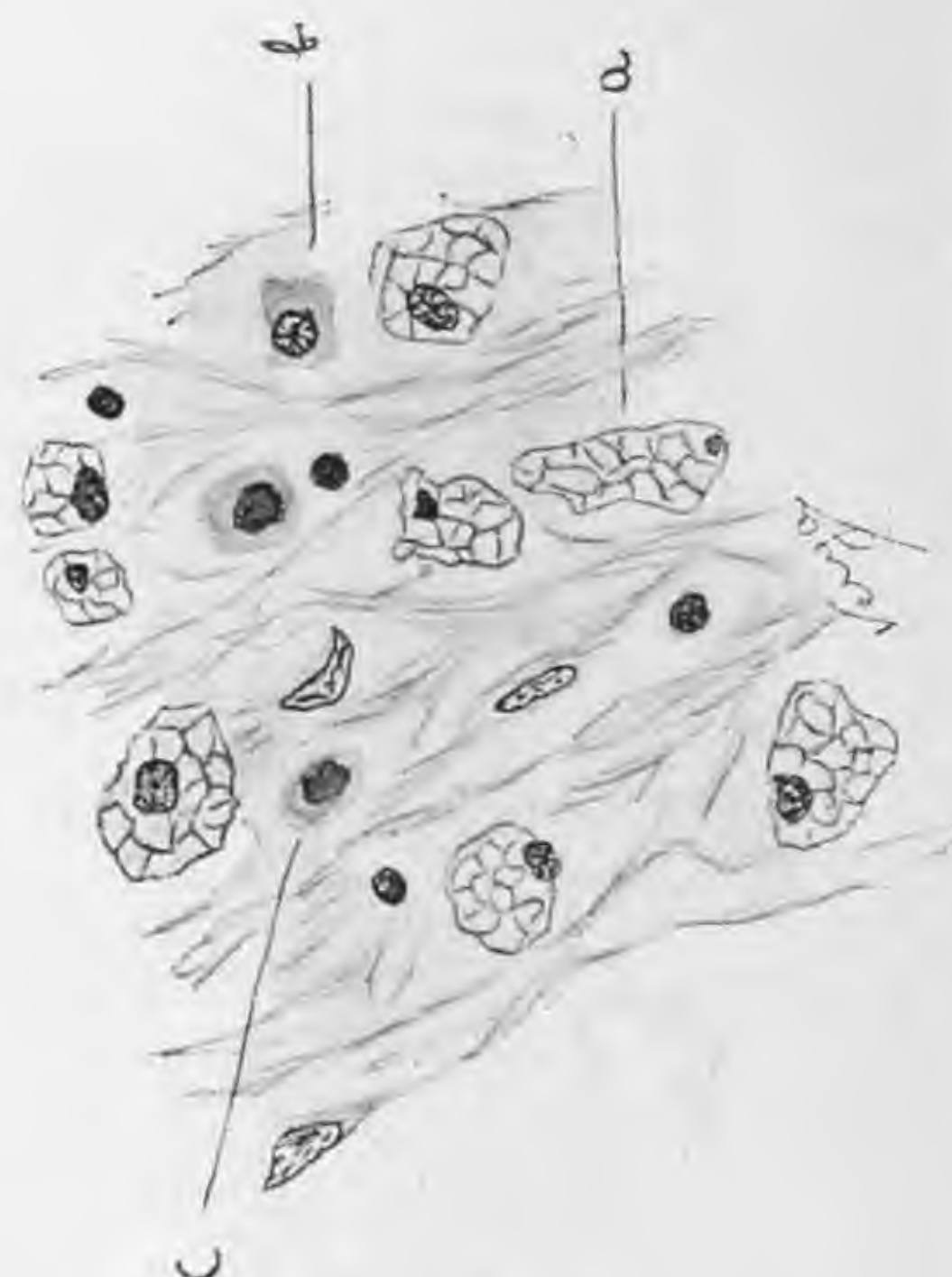



Fig. 6.

Fig. 7.

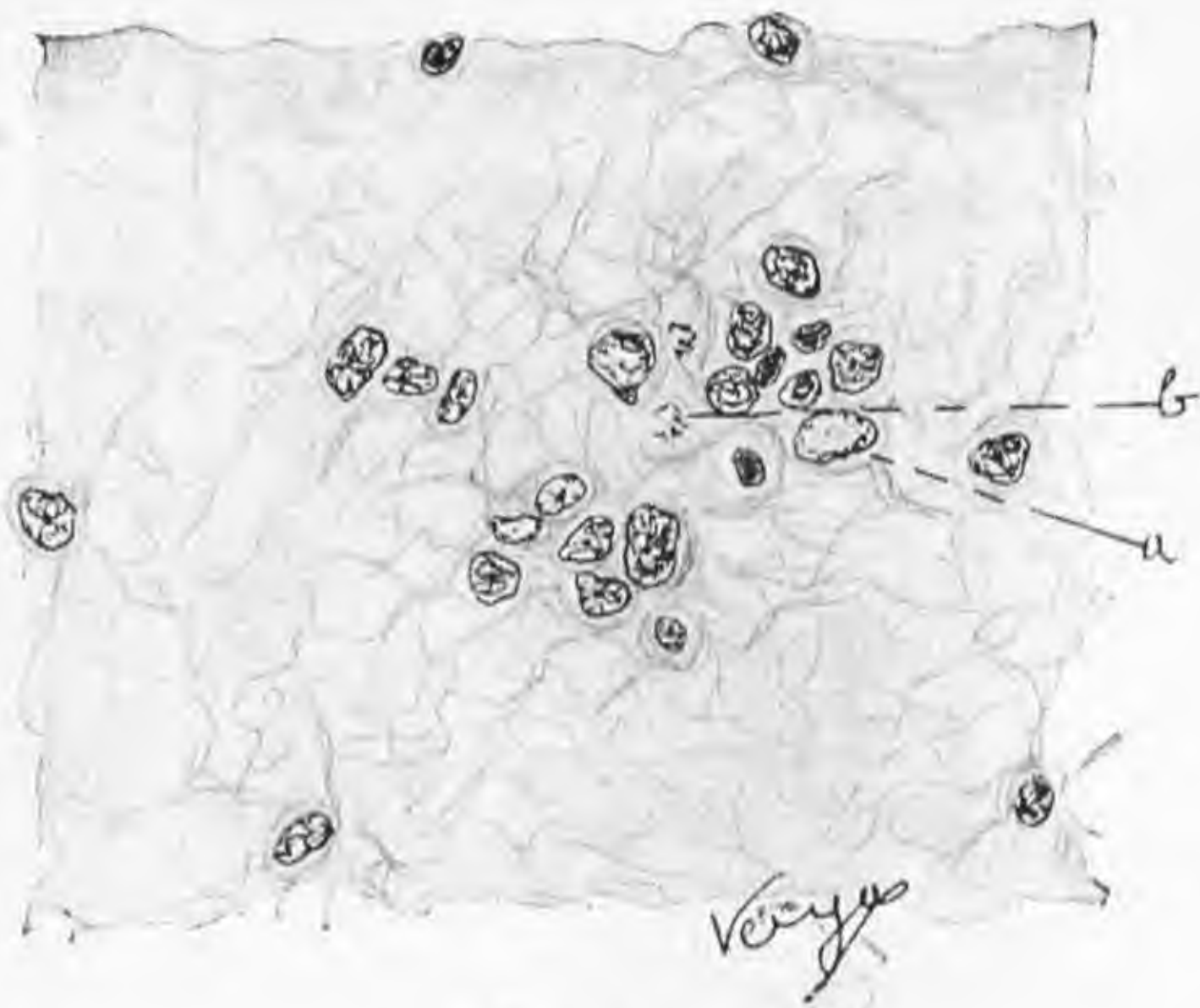



Fig. 8.

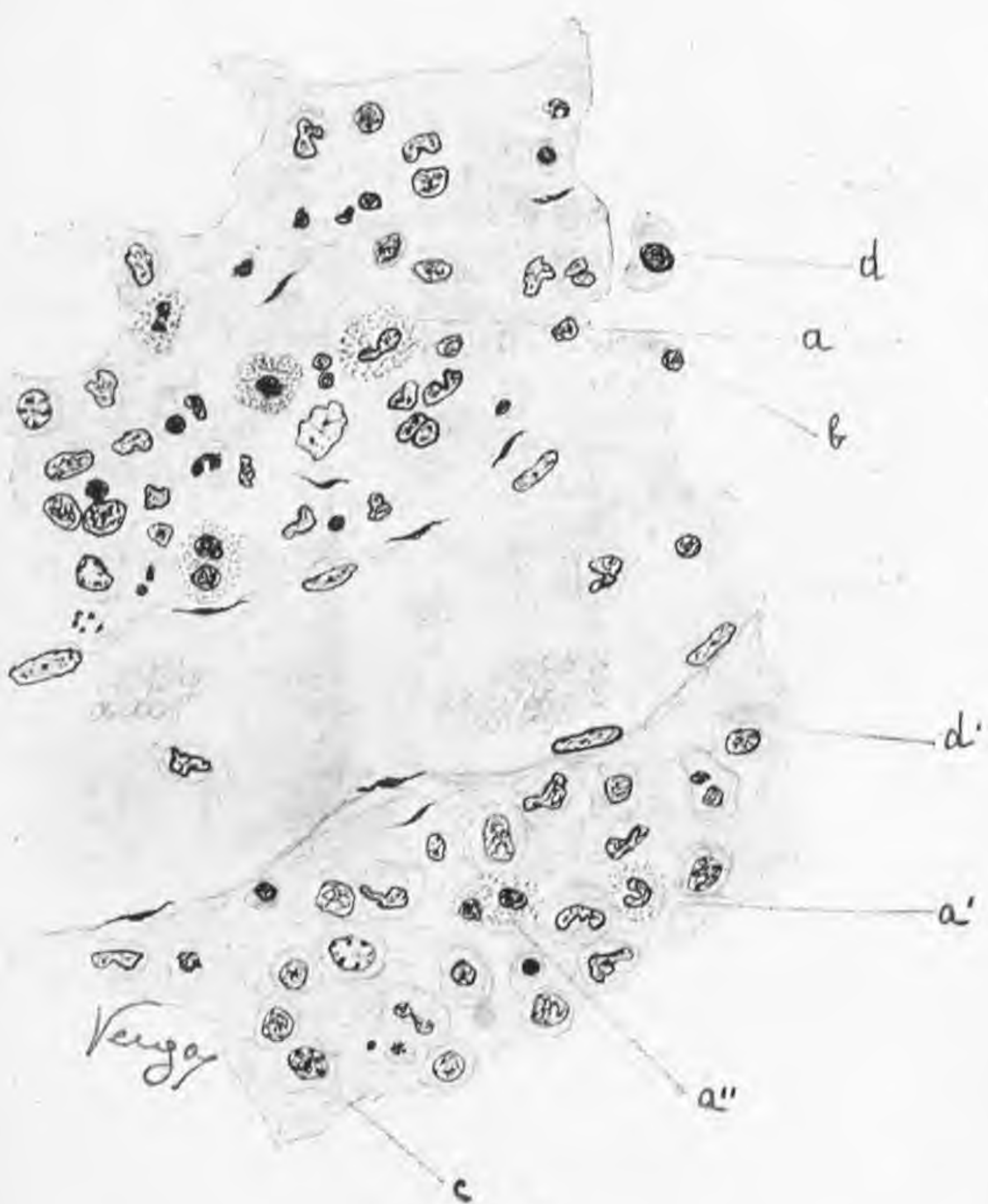



Fig. 9.

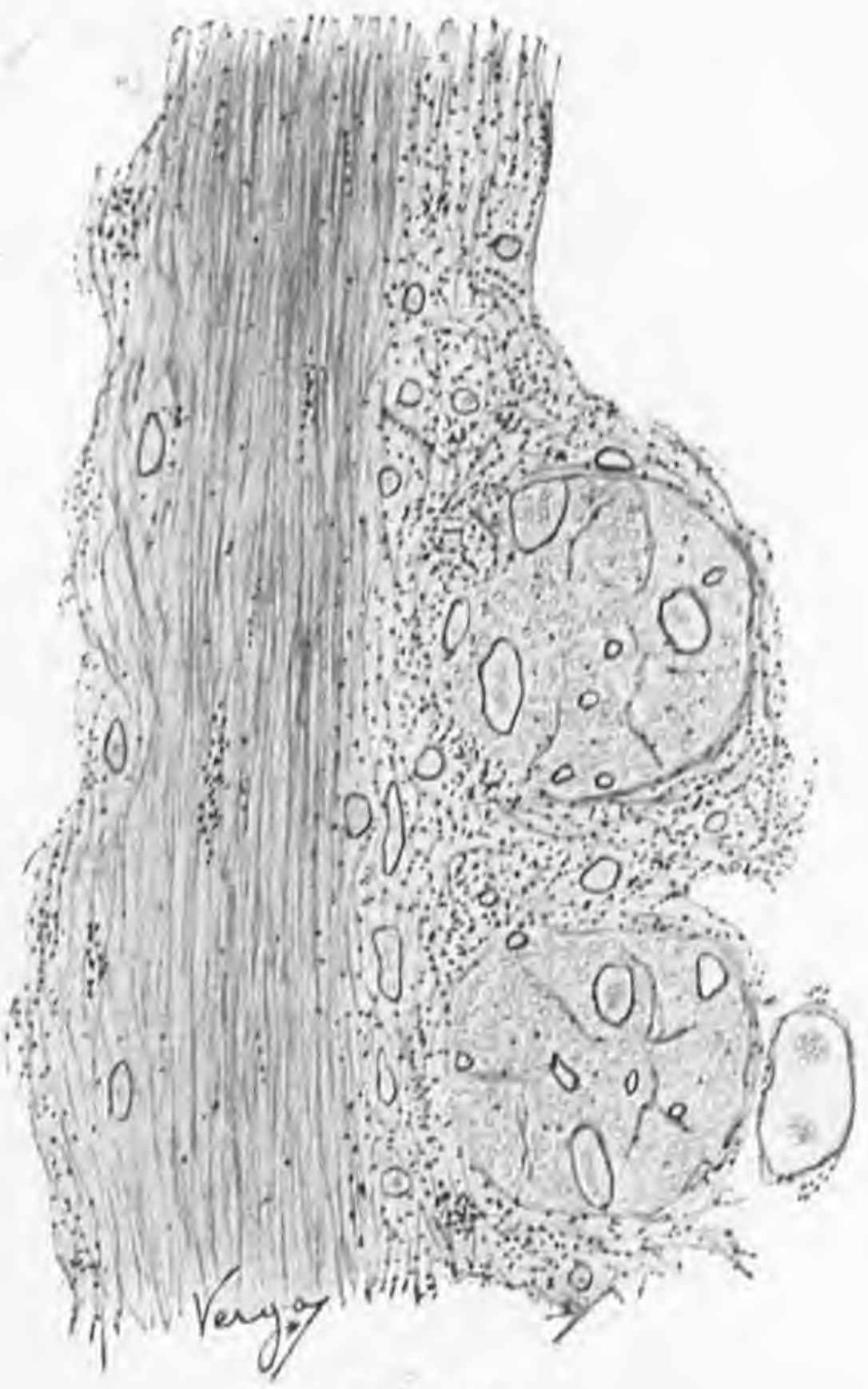



Fig. 10.

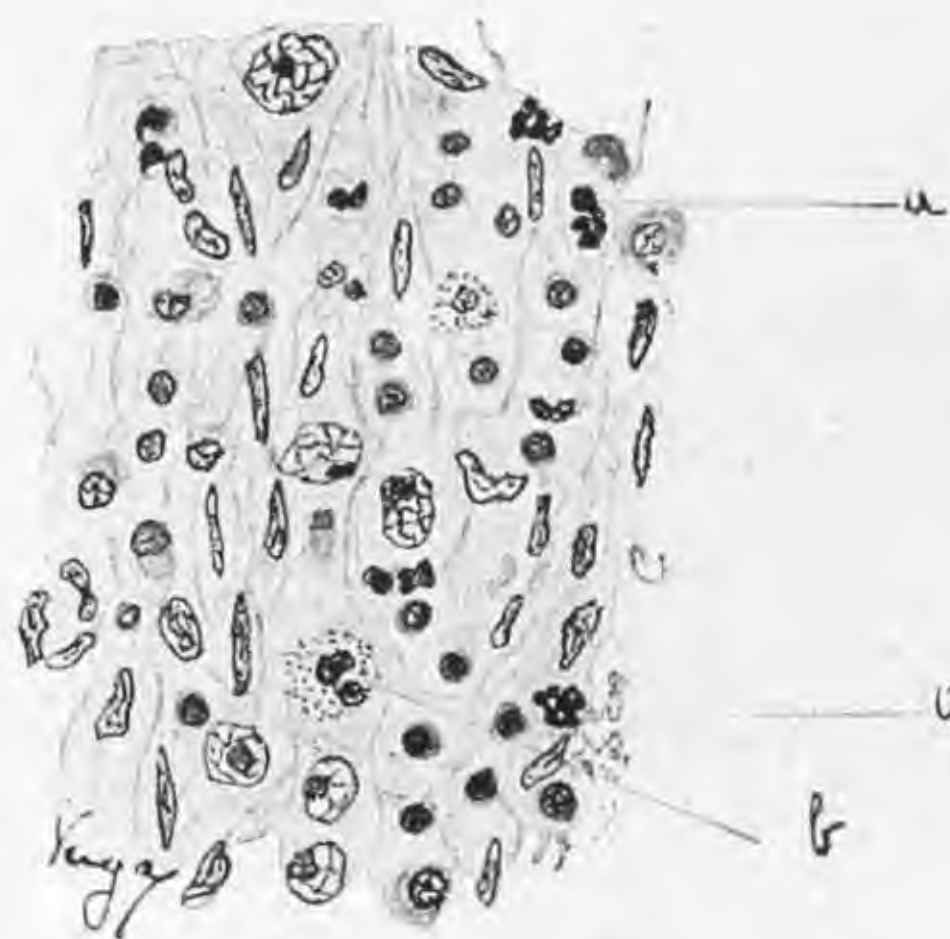



Fig. 11.

Fig. 12.

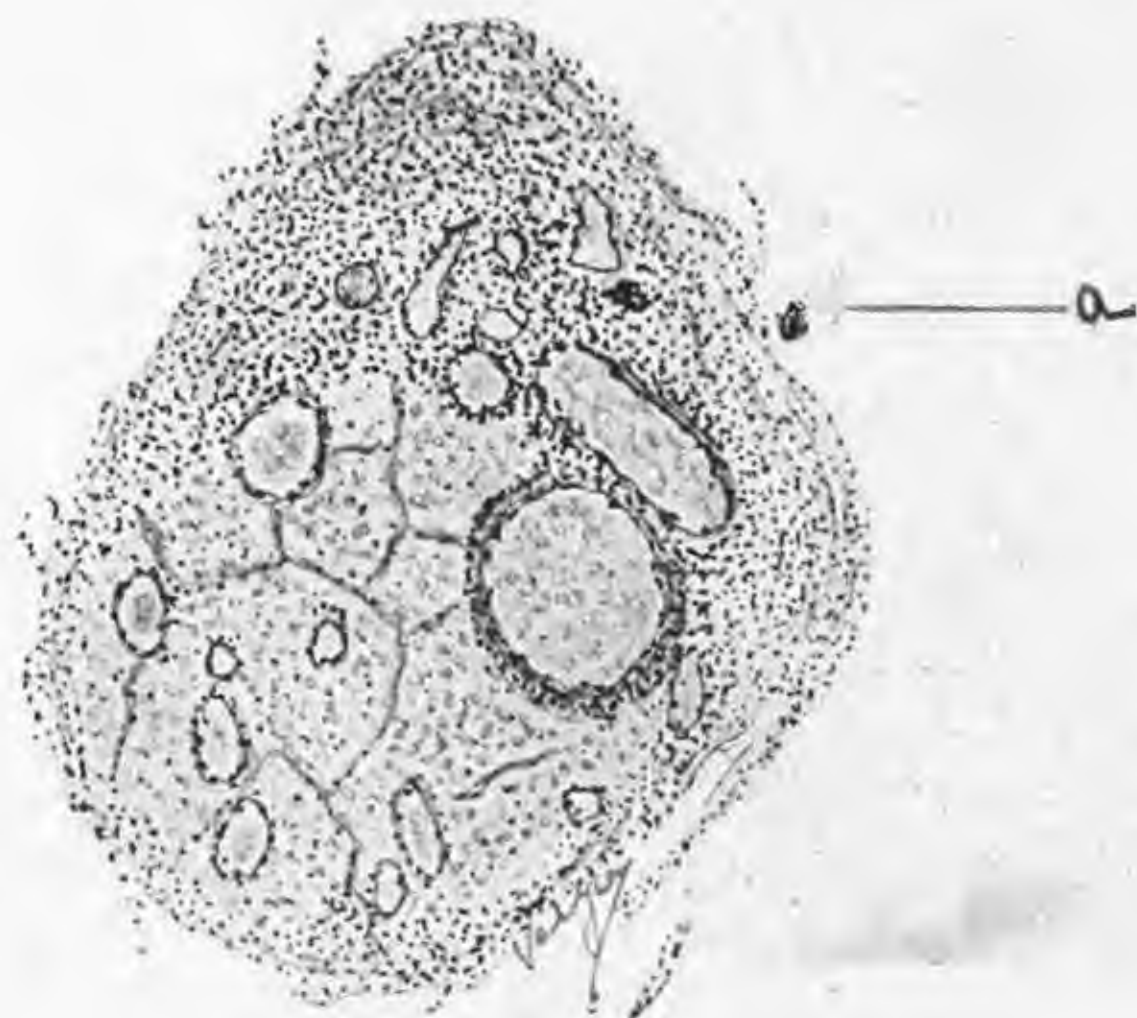



Fig. 13.

Fig. 14.

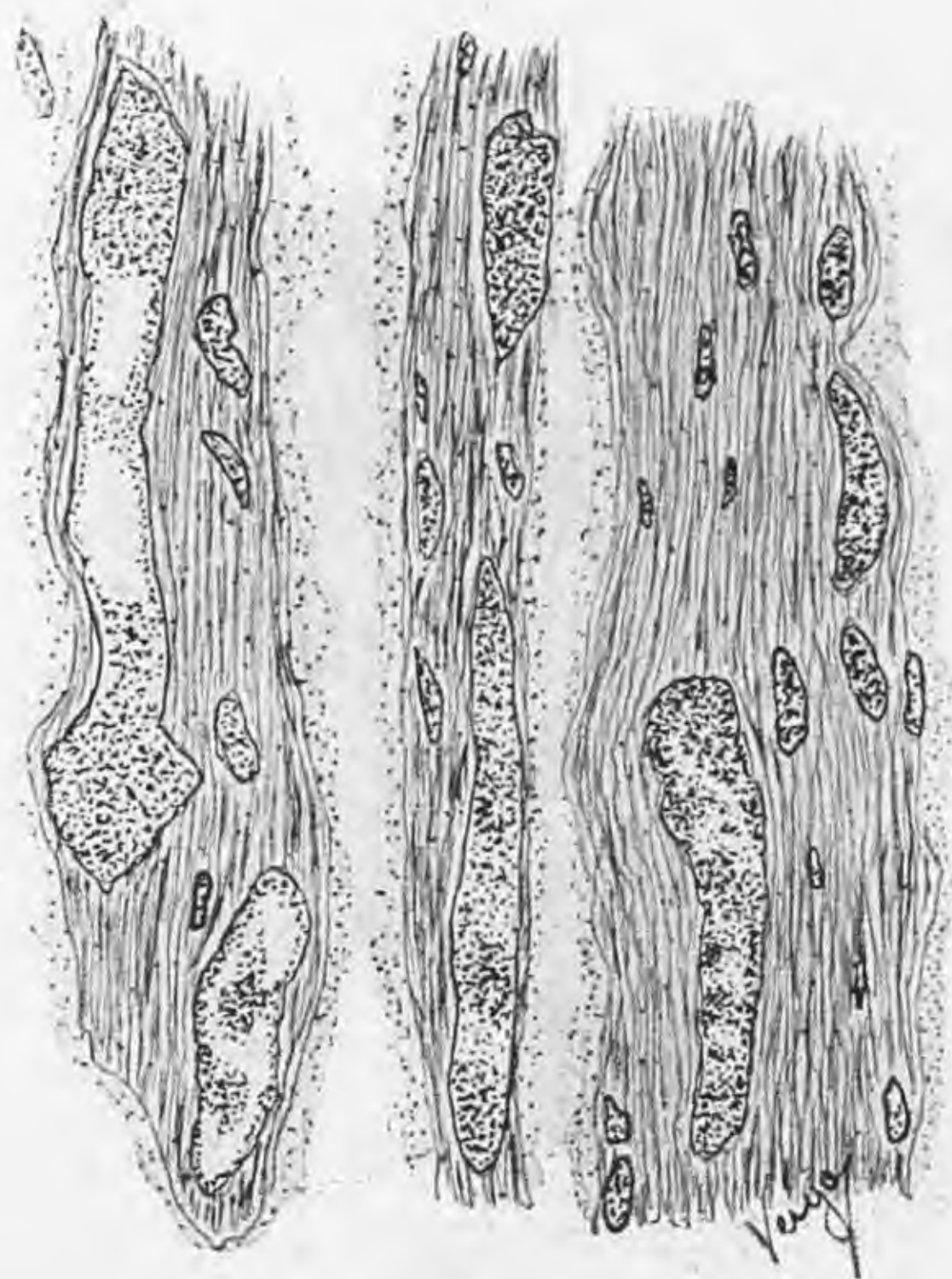



Fig. 15.

Fig. 16.

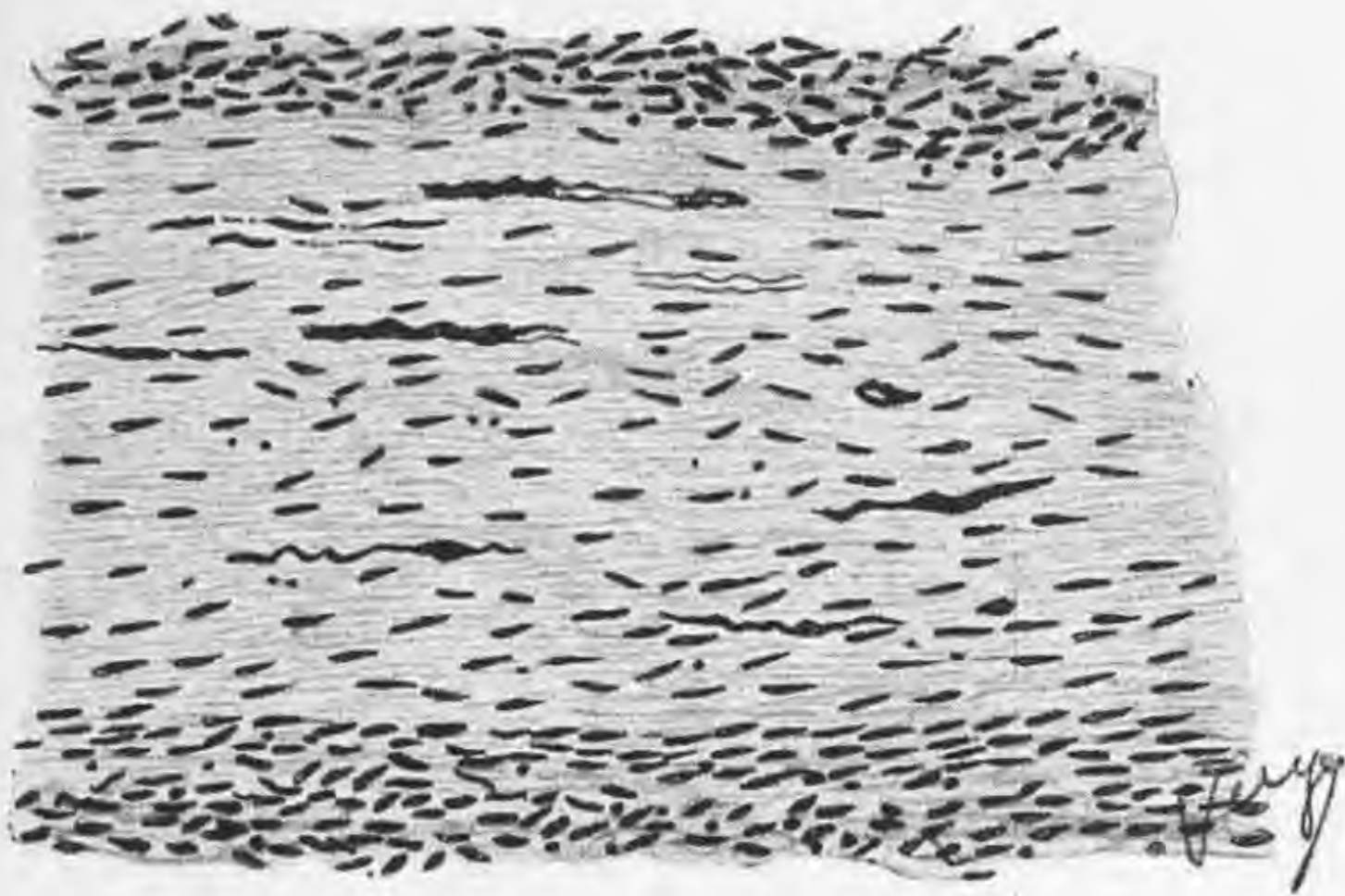



Fig. 17.

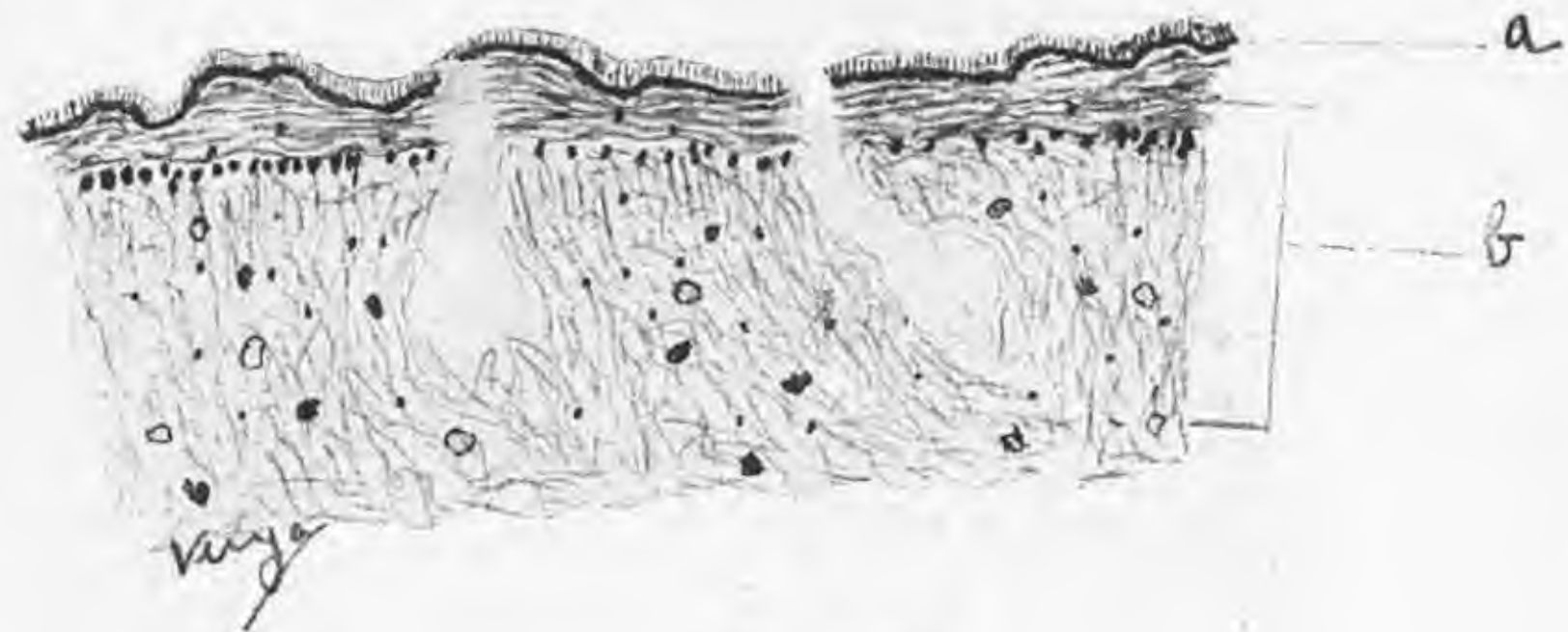



Fig. 18.

Fig. 19.

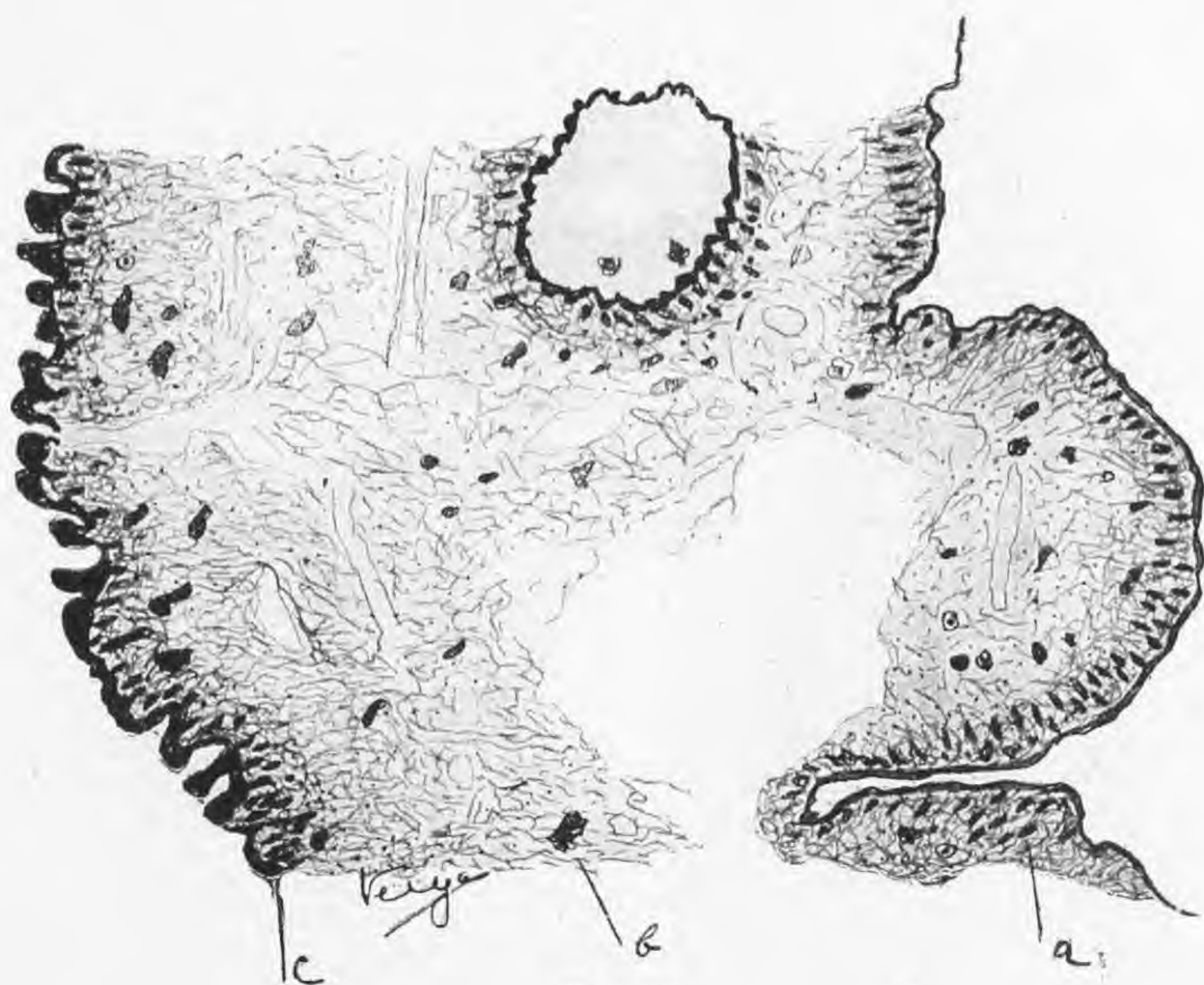



Fig. 20.

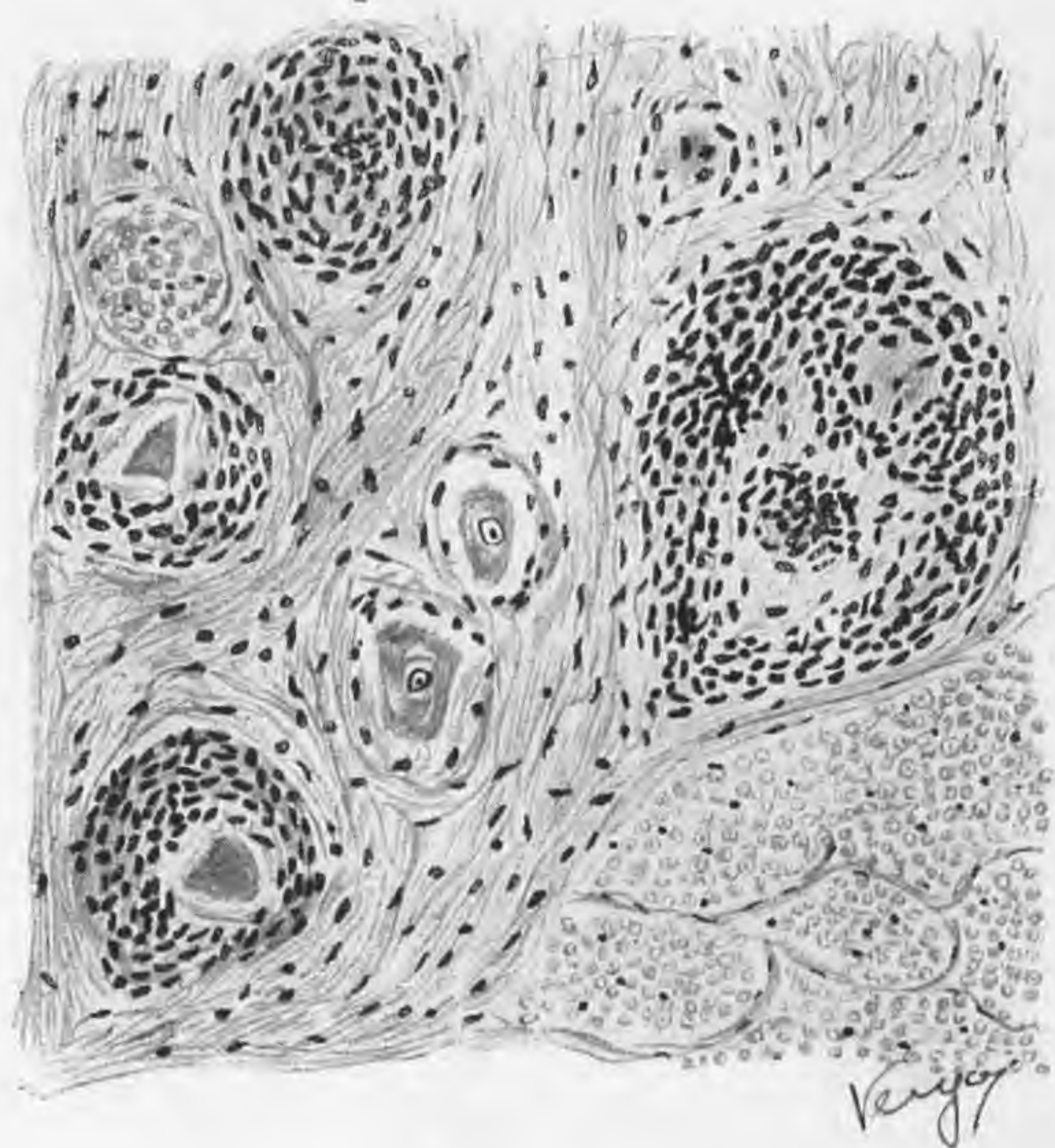



Fig. 25.

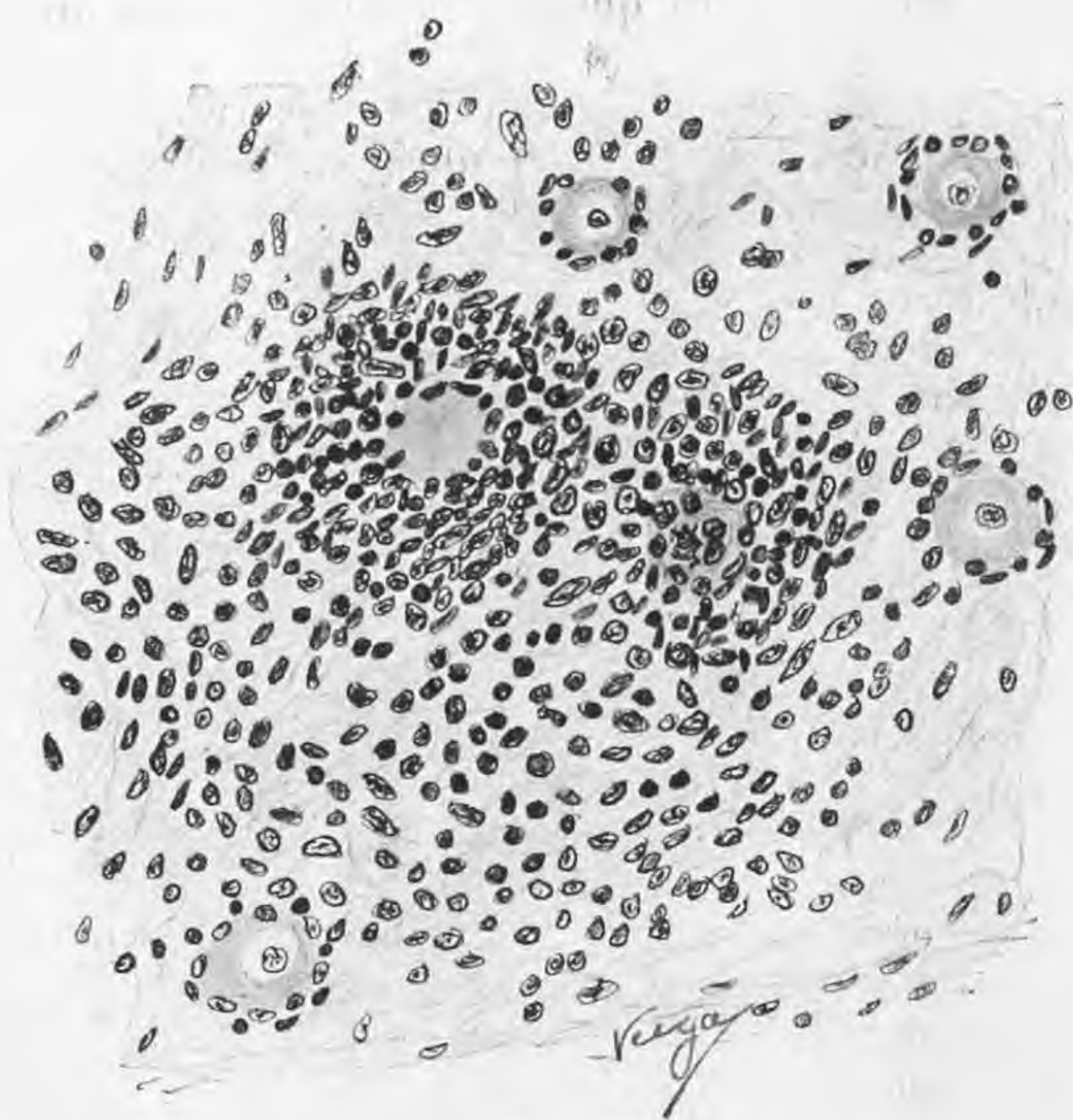



Fig. 26.

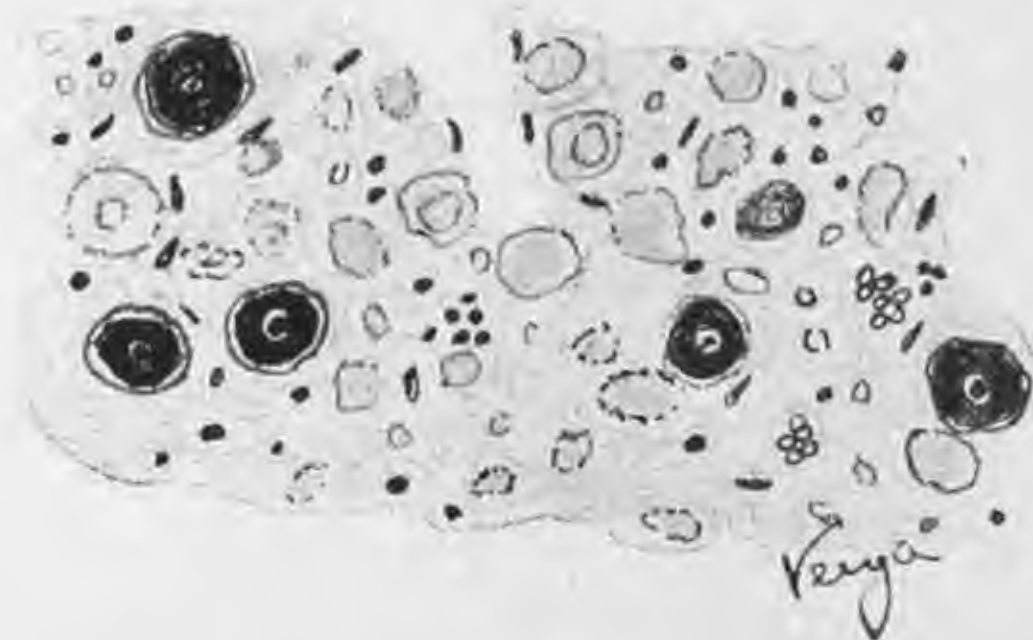



Fig. 27.

Secondo gruppo: Coniglio femmina. Peso gr. 1450. Smilzato. Il 25 marzo inoculazione di 2 centgr. pro kl. di pirodina. Il 28 dello stesso mese e il 1-4 aprile inoculato come sopra. Muore il 5. Durata dell'esperimento giorni 11. Peso gr. 1200.

Anatomicamente si rinvenne anemia diffusa di tutti gli organi. Fegato gr. 35. Midollo delle costole e del femore intensamente rosso. Assenza di ittero.

Esame istologico. Fegato: Focolai di necrosi e di atrofia delle cellule epatiche sempre alla periferia di lobuli. Sono degni di essere presi in considerazione i reperti relativi a detto focolaio di necrosi. Mentre nel centro del focolaio i corpi delle cellule epatiche sono uniformemente tinte con l'eosina e con residui nucleari, verso la periferia le cellule epatiche sono scomparse e permangono solo i capillari rigonfi come nell'atrofia rossa del fegato. Nelle parti periferiche, dove sono conservate per quanto assottigliate trabecole di cellule epatiche, nei capillari appaiono elementi speciali per i caratteri del nucleo e del citoplasma. Tali elementi sono rappresentati da elementi rotondi, con grosso nucleo a volte picnotico e con protoplasma ben evidente tinto con l'eosina. Non si notano tra essi figure di cariocinesi. Essi rappresentano endoteli rigonfi e forse in via di moltiplicazione. Alterazioni simili si riscontrano anche in capillari che decorrono in travate di cellule epatiche. Il rigonfiamento degli endoteli di vasi sanguigni e linfatici si osserva anche intorno ai canalicoli biliari. I focolai di necrosi sono molto limitati a differenza di quanto si osserva nel cane. Nei capillari si contengono scarsissimi leucociti. Le cellule di Kupffer sono aumentate di volume e solo quelle che hanno un massimo di volume contengono inglobate nel citoplasma dei residui di gl. rossi. Nelle cellule epatiche scarsa la reazione del ferro, eccezionalmente nelle cellule di Kupffer.

Reni: Nessuna speciale alterazione.

Gl. emolinfatiche: Molto evidenti i follicoli periferici. I seni intercalari amplissimi, mentre i cordoni sono sottili. Gli elementi del reticolo sono aumentati di volume, i linfociti rarefatti. Nel seno marginale gli endoteli e gli elementi del reticolo rigonfi, scarse le plasmacellule. Minima l'eritrocateresi. Gli elementi del reticolo sono a volte giganti, però a ciò non corrisponde un aumento della loro eritrocateresi; solo qualche elemento mostra di aver inglobato residui di linfociti.

Manca la reazione del ferro.

Gl. linfatiche: Nessuna particolarità degna di nota; eccezionalmente fagocitosi.

Nel midollo del femore si notano numerosi megacariociti alcuni dei quali dentro le vene; scarsi i linfociti; forme mielocitiche come d'ordinario. I gl. rossi nei preparati sezionati appaiono scarsi, più numerosi i megaloblasti (deg. megaloblastica). Eritrocateresi spiccata degli elementi del reticolo. Nel midollo delle costole numerose figure di cariocinesi dei leucociti. Numerosi normoblasti con nucleo in picnosi a differenza del midollo del femore ove si rinvengono in prevalenza megaloblasti. Attività notevole dell'apparato leucopoietico; megacariociti scarsissimi.

Coniglio controllo: Femmina; peso gr. 1500. Il 25 marzo viene inoculato con due centgr. pro kl. di pirodina. Il 28 dello stesso mese e il 1-4-8 di aprile inoculato come sopra. Muore il giorno 10. Durata dell'esperimento giorni 16. Peso gr. 1240.

Anatomicamente si rinvenne anemia di tutti gli organi; assenza di ittero.

Esame istologico. Fegato: Non si notano focolai di necrosi. Notevole aumento delle cellule di Kupffer, le quali contengono residui di gl. rossi. Positiva la reazione del ferro in tali cellule; per quanto di per sè non molto spiccata, tuttavia è più evidente che nel coniglio smilzato. La reazione in parola si osserva limitamente alle cellule epatiche.

Milza: Evidenti i follicoli, i setti, le trabecole. Nella polpa in molti tratti i seni sono dilatati e ripieni di sangue con numerosi elementi del reticolo sovraccarichi di pigmento ematico. Scarsi sono tra essi gli elementi della polpa

rappresentati da linfo- e leucociti a n. polimorfo. Nei tratti ove i seni non sono dilatati si veggono gli elementi del reticolo con le varie specie di leucociti. Gli elementi del reticolo spesso sono necrotici. Si ha l'impressione come se gli elementi che hanno esercitato la fagocitosi venissero inviati nei seni della polpa. Molto evidente la reazione del ferro negli elementi del reticolo.

Reni: Nessuna speciale alterazione.

Gl. emolinfatiche: Spiccata fagocitosi da parte degli elementi del reticolo. Scarsi accumoli di plasmacellule. Reazione del ferro negativa.

Gl. linfatiche: Nessuna particolarità degna di rilievo. Eritrocateresi scarsa.

Nel midollo del femore l'eritrocateresi da parte degli elementi del reticolo è molto spiccata. A differenza della milza dal midollo non vengono immessi nelle vene gli eritrofagi. I megacariociti rispetto agli smilzati sono scarsi. Ben rappresentata la serie mielocitica, scarsissima l'eritroblastica. Nel midollo costale numerosi gl. rossi nucleati. L'equilibrio tra leuco- ed erotropoiesi appare completo.

Riassumendo si hanno i seguenti dati:

A differenza del cane il coniglio smilzato si mostrò meno resistente del controllo all'azione del veleno: visse infatti 11 g. con una dose complessiva di 12 cgr. di Pir., il controllo invece sopravvisse 16 g. con una dose complessiva di 15 cgr.

In entrambi non si ebbe ittero.

L'eritrocateresi appare vivacissima nel controllo fatta eccezione delle gl. linfatiche ove fu scarsa; nello smilzato è attiva solo nel midollo e nel fegato, ma comparativamente sempre meno che nel controllo.

Nel fegato dello smilzato si osservano i soliti focolai di necrosi e infiltrati come negli animali del primo gruppo; mancano nel controllo.

Gli accumoli di plasmacellule nelle gl. emolinfatiche sono scarsi in entrambi gli animali.

Terzo gruppo: Cavia smilzata, femmina; peso gr. 345. Il 1-4-8-12-16-20 di aprile viene inoculata con 2 cgr. pro kl. di Pir. Muore il 22. Durata dell'esperimento g. 22. Assenza di ittero.

Nessuna alterazione macroscopica di qualche rilievo.

Esame istologico. Fegato: I soliti accumoli cellulari nel parenchima epatico. Tali accumoli aventi un diametro da 100 a 200 micr. non mostrano alcun rapporto con ampi vasi e sono costituiti da leucociti a n. polimorfo, che dissociano cellule epatiche, da monociti e da plasmacellule. Tra queste si sorprendono figure di cariocinesi; in parte sono necrotiche (fig. 2). Simili accumoli cellulari si rinvengono anche attorno alle venule centrali, e in qualche tratto attorno alle vene negli spazi triangolari. Nelle venule centrali e nelle sovraepatiche si rinvengono numerosi elementi del reticolo tra i globuli del sangue. Non si nota dilatazione dei capillari che anzi appaiono ristretti, forse per la minore quantità di sangue che affluisce nella vena splenica. La reazione del ferro solo nelle cellule di Kupffer.

Reni: Nessuna speciale alterazione

Gl. emolinfatiche: Accumoli di gl. rossi nei seni intermediari e notevole quantità di pigmento emosiderinico nelle cellule del reticolo. La reazione del ferro positiva per tali elementi. Presenza di numerose plasmacellule, però in misura minore che nelle gl. linfatiche.

Gl. linfatiche: Poco evidenti i seni marginali. Gli endoteli e gli elementi del reticolo non sono modificati. Nella sostanza corticale numerosi elementi del reticolo giganteschi e che meritano speciale considerazione. Misurano 15 micr.; hanno forma rotondeggiante ovale con nucleo piccolo, nucleolo ben evidente; citoplasma di un colorito giallo-sporco e con residui di gl. rossi e di frammenti nucleari. Tra gli elementi del reticolo spiccano numerose plasmacellule le quali sono anche presenti e in gran numero nei cordoni intermediari. In conclusione nelle gl. linfatiche prevale la tumefazione e la fagocitosi degli elementi del reticolo e l'accumolo di plasmacellule in ogni stadio di sviluppo. Positiva la reazione del ferro nelle cellule del reticolo.

Nel midollo del femore numerosi megacariòciti, scarse plasmacellule, le varie specie di leucociti e di mielociti in proporzione ordinaria. I gl. rossi

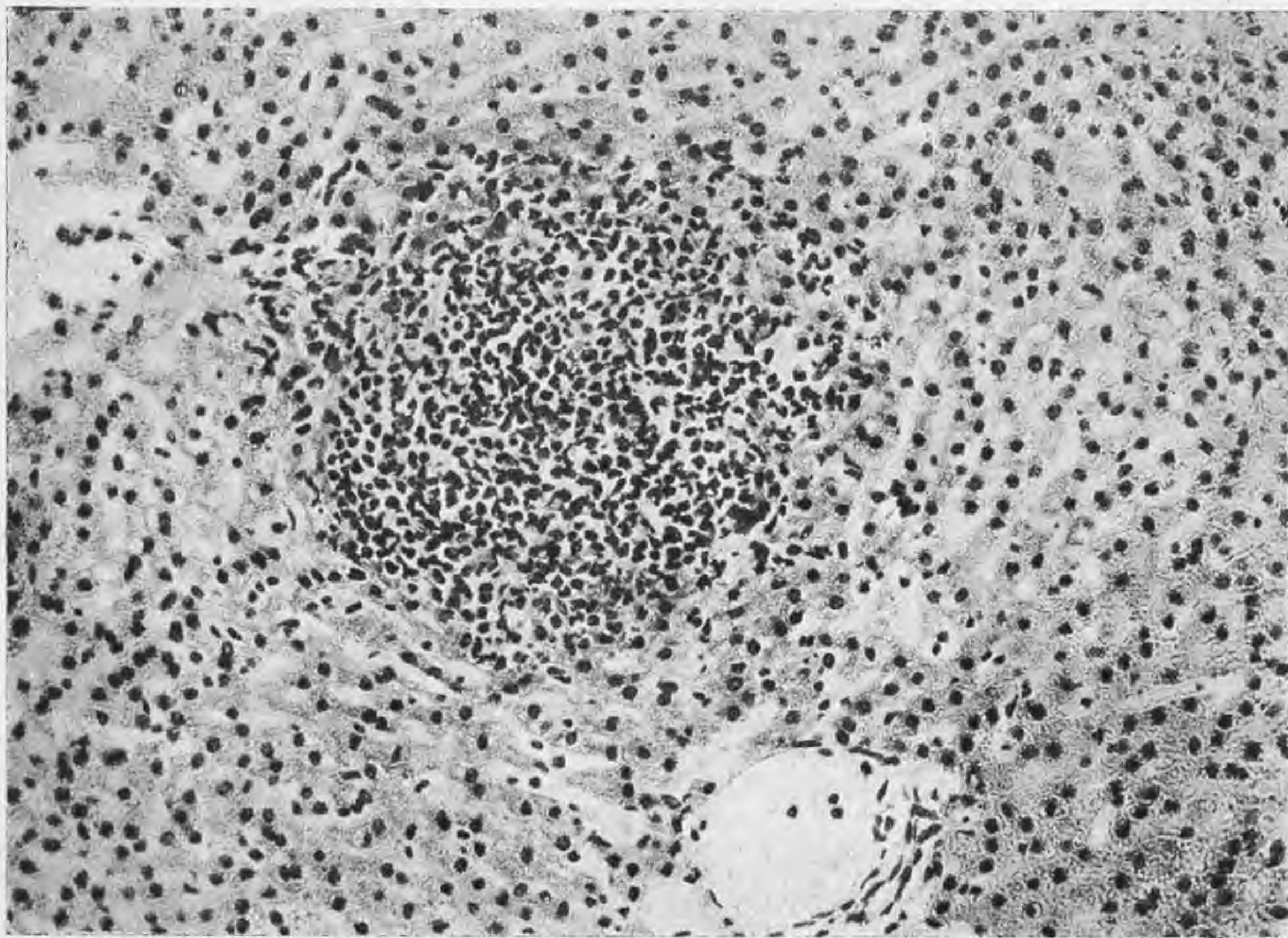



Fig. 2.

meno che nel midollo costale. Alcune cellule del reticolo mostrano eritrocateresi. Positiva la reazione del ferro. In complesso mostra i caratteri del midollo funzionante. Nel midollo delle costole abbondano i gl. rossi nucleati e con figure di cariocinesi. Nessun'altra particolarità degna di menzione. Elementi del reticolo con eritrocateresi modica e reazione del ferro.

Cavia controllo: Femmina; peso gr. 320. Il 1-4-8 di aprile viene inoculata come la precedente. Muore l'11. Durata dell'esperimento giorni 11. Peso gr. 210.

Anatomicamente si rinvenne uno stato anemico dei vari organi; assenza di ittero.

Esame istologico. Fegato: Focolai multipli di necrosi alla periferia di lobuli. Tali focolai sono di forma rotondeggiante e constano di una parte centrale necrotica intorno alla quale sono accumolati leucociti. L'infiltrato di elementi leucocitari si riscontra anche attorno a vasi biliari. Nei focolai di necrosi si riscontrano numerose trombosi capillari dovute con verosimiglianza alla necrosi degli endoteli e delle cellule di Kupffer. In queste si nota fagocitosi di cellule e di pigmento emoglobinico per quanto meno intenso che negli ani-

mali smilzati. Si nota inoltre una notevole dilatazione dei capillari interlobulari. In alcune cellule epatiche contenute nelle vene sovraepatiche si nota la reazione del ferro. Nell'interno del fegato l'accumolo di pigmento si ha solo nelle cellule di Kupffer.

Milza: Gli elementi del reticolo sono ripieni di gl. rossi. Numerosi i follicoli, alcuni dei quali giganteschi. Assenza di alterazioni arteriose e dei capillari nel dominio dei follicoli. Focolai di necrosi sparsi nella polpa, specie al limite tra follicolo e polpa o direttamente nella polpa. Nei seni della polpa numerosi elementi del reticolo con pigmento e residui di gl. rossi. Gli endoteli dei seni non presentano speciali alterazioni.

Reni: Nessuna speciale alterazione.

Gl. emolinfatiche: Poco distinti i seni; gli intermediari sono ripieni di gl. rossi. Nelle cellule dei reticolo si contiene notevole quantità di pigmento emosiderinico. Presenza di scarsi accumoli di plasmacellule. Positiva la reazione del ferro negli elementi del reticolo.

Gl. linfatiche: Offrono le stesse particolarità delle gl. linfatiche della cavia smilzata solo che le cellule del reticolo sono meno tumefatte e mostrano di avere esercitato meno attivamente la fagocitosi. Anche l'accumolo di plasmacellule è molto meno spiccato.

Nel midollo tanto delle costole che del femore nulla di speciale, solo moderata eritrocateresi da parte degli elementi del reticolo.

Riassumendo si ha:

La cavia smilzata durò in vita 22 g. con una dose complessiva di veleno di 4 cgr.; il controllo 11 g. con 4 cgr. di veleno. In tal modo si ha rispetto alla resistenza un comportamento analogo a quello del cane.

Non si notò ittero.

L'eritrocateresi nella cavia smilzata è più accentuata nelle gl. linfatiche, moderata nelle gl. emolinfatiche e nel fegato, scarsa nel midollo. Nel controllo è vivace nelle emo- e nelle linfatiche, moderata nel midollo; attivissima nella milza. Nel fegato meno che nello smilzato.

In entrambi si rinvengono nel fegato i noti infiltrati cellulari; nel controllo focolai multipli di necrosi con trobosi capillari, verosimilmente in rapporto a necrosi degli endoteli e delle cellule di Kupffer.

Le plasmacellule sono accumolate in gran numero nelle gl. linfatiche della cavia smilzata, meno nelle emolinfatiche. Tali accumoli plasmacellulari comparativamente ai vari organi sono meno pronunziati nel controllo.

I dati più importanti di questa 1ª serie di esperimenti sono:

Tutti gli animali, ad eccezione del cane, smilz., furono inoculati ripetutamente con una dose costante di veleno: 2 cgr. pro kl.; nel cane smilz. fu progressivamente aumentata fino a 20 cgr.

Gli animali sopravvissero da un minimo di g. 11 (con. smilz.-cavia contr.). a un massimo di 68 (cane smilz.).

Negli animali smilz. la resistenza al veleno non fu uniforme rispetto ai controlli. Tradotta in cifre e tenendo conto della quantità totale di veleno somministrato si ha comparativamente:

Cane smilz.: pes. gr. 7400, g. 68, vel. gr. 4,5; contr. pes. gr. 7000, g. 18, vel. cgr. 70. Coniglio smilz.: pes. gr. 1450, g. 11, vel. cgr. 12; contr. pes. gr. 1500, g. 16, vel. cgr. 15. Cavia smilz.: pes. gr. 345, g. 22, vel. cgr. 4; contr. pes. gr. 320, g. 11, vel. cgr. 2.

In ciò si ha una conferma al fatto noto che almeno alcuni animali (cane, cavia) smilz. sono più resistenti dei controlli all'azione del veleno.

L'ittero si ebbe solo nei cani.

Comparativamente ai vari organi negli animali smilz. l'eritrocateresi prevale nel fegato, più nelle gl. emolinfatiche, meno nel midollo, scarsa nelle gl. linfatiche. Il pancreas Aselli nei cani si comporta come le gl. emolinf.

Nei controlli l'eritrocateresi è più spiccata nella milza.

L'eritrocateresi più accentuata tra gli animali dell'intera serie si osserva nelle gl. emolinf. del con. contr., la più scarsa nel con. smilz. nel quale è vivace solo nel midollo.

Considerata comparativamente e astraendo dalla milza si ha: nel 1°-3° gruppo prevale negli smilz.; nel 2° nel contr. Ciò conferma il fatto noto che l'avvelenamento eccita l'eritrocateresi nella milza e che in mancanza di essa si esercita negli elementi dell'apparato R. E. del fegato e delle gl. emolinf. in prevalenza.

Astraendo dalla tumefazione e dalla necrosi degli elementi del reticolo rilevata in misura varia nei vari organi esaminati e dalla presenza di fenomeni di deg. grassa di cellule epatiche le alterazioni più importanti sono: 1° presenza di estesi focolai di necrosi nel fegato; 2° infiltrati multipli nel fegato attorno alle venule centrali, nella compagine dei lobuli, attorno ad alcuni vasi degli spazi di Kiernan e nei reni intorno a fini vasi interlobulari.

I focolai di necrosi furono riscontrati con intensità varia nel cane, nel con. smilzato e nel contr. della cavia. In corrispondenza di tali focolai di necrosi che a volte interessano interi lobuli non è dato mai rilevare alcuna reazione da parte del tessuto circostante, nè infiltrazione leuco- o linfocitaria. Con molta verosimiglianza sono da metter in rapporto con disturbi di circolo (trombosi) dimostrabili nel cane e nella cavia.

I focolai d'infiltrazione furono rilevati nel fegato degli animali smilzati, nella cavia controllo e nei reni di entrambi i cani.

Notevole appare infine il comportamento delle plasmacellule. Esse infatti sono accumolate in gran numero nelle gl. emolinfatiche del cane smilz.; nelle cavie smilzate più nelle gl. linfatiche; nessuna sensibile differenza nei conigli. Ciò che più interessa è che tali accumoli plasmacellulari sono visibilmente più accentuati negli animali smilzati, il che dimostra che v'è un rapporto tra la splenectomia e la formazione di essi.

II SERIE. — Avvelenamento con toluilendiamina (TLD).

Primo gruppo. — Cane smilzato: maschio; pes. gr. 6500. Il 10-15-20-25-30 del IV e il 5-10 del V viene inoculato con due cgr. di TLD; si manifesta una tinta itterica delle sclere. Il 15-20 dello stesso mese quattro cgr.; il 25-30 otto

cgr.; il 4-8 del VI dodici cgr.; si accentua l'ittero, l'animale è molto deperito. Muore il 10 dello stesso mese. Peso gr. 4200. Durata dell'esperimento g. 51.

Anatomicamente si rileva anemia nei vari organi, i quali hanno una tinta itterica. Fegato diminuito di consistenza, itterico; bile densa. Disegno dei reni alquanto confuso. Gl. emolinfatiche tumefatte e arrossate. Midollo osseo delle costole e del fegato intensamente rosso.

Esame istologico. — Fegato: a piccolo ingrandimento colpisce la notevole dilatazione dei capillari intralobulari con atrofia di file di cellule epatiche. Negli spazi interacinosi eccezionalmente infiltrati.

A più forte ingrandimento spicca meglio l'atrofia delle cellule epatiche in corrispondenza dei capillari dilatati, che va fino alla completa scomparsa di

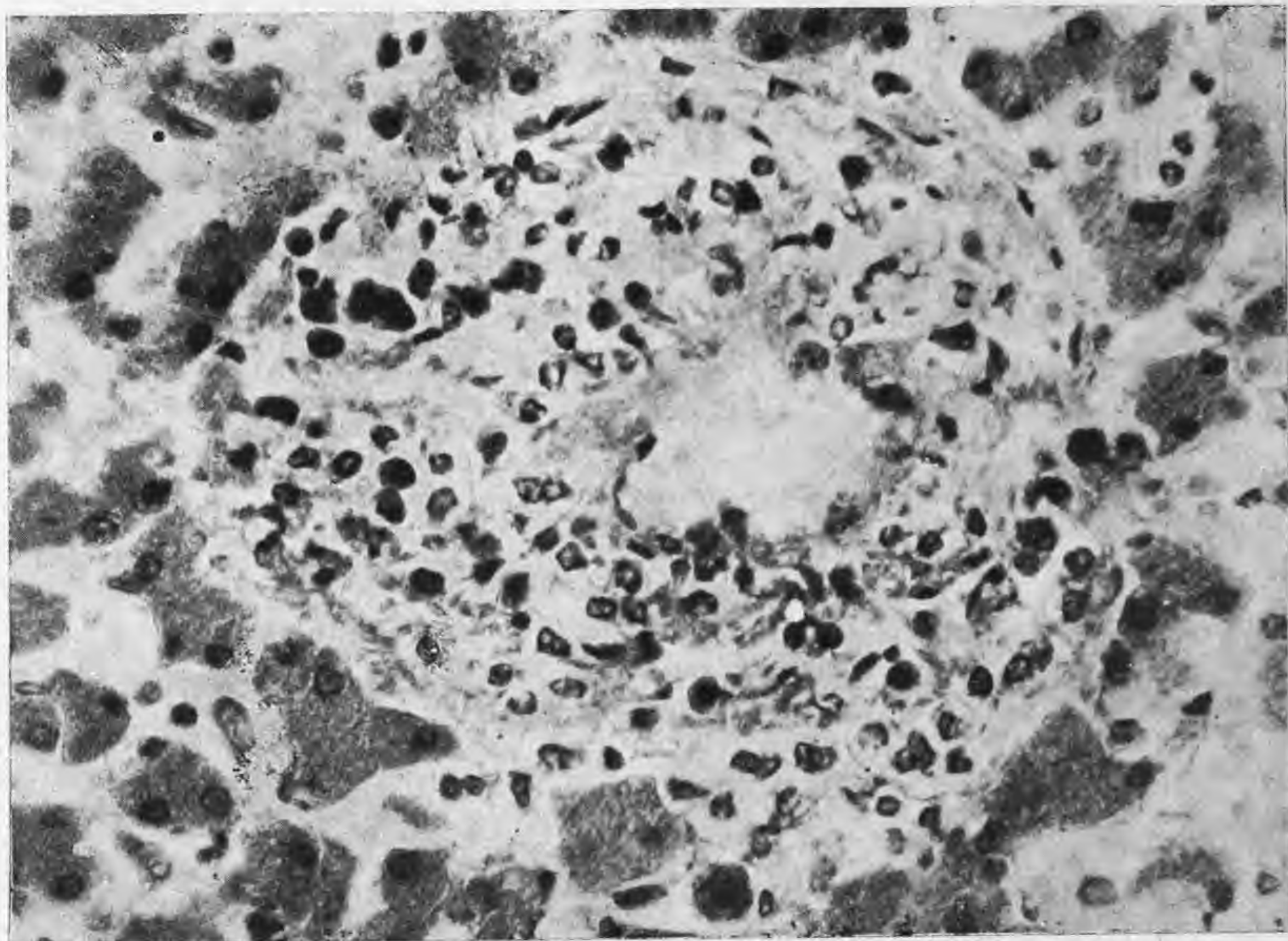



Fig. 3.

alcune di esse. Attorno ad alcune venule centrali, le cui pareti sono considerevolmente alterate, si notano scarsi accumoli di elementi linfocitari con nucleo ipercromatico, rotondeggiante, scarso protoplasma e plasmacellule in prevalenza (fig. 3). Negli spazi triangolari attorno ad alcune vene infiltrati aventi gli stessi caratteri. Le cellule di Kupffer, le quali sono considerevolmente aumentate di volume e a volte necrotiche, contengono in gran copia residui di gl. rossi. In altre oltre a residui di gl. rossi si contiene un pigmento a granuli di un colorito giallastro con tendenza al verde, che può essere considerato come un derivato dell'emoglobina con caratteri di somiglianza coi pig. biliari.

Con la reazione del ferro si nota infatti che a volte in uno stesso campo il pig. giallo che non dà la reazione e accanto alle cellule di Kupffer nelle quali è spiccatisima. Il pig. emoglobinico per quanto in misura minima si contiene anche in alcune cellule epatiche

Reni: Astraendo dalla presenza di minime alterazioni degenerative nei tubuli contorti nessuna speciale alterazione.

Gl. emolinfatiche: Gli elementi del reticolo contengono residui di gl. rossi o mostrano di aver fagocitato linfociti. Molti sono necrotici; prevale la necrosi

per frammentazione nucleare. Dall'intensità della necrosi di tali elementi si ha un criterio della loro intensa attività fagocitaria. Gli elementi del reticolo in alcuni tratti dei cordoni intermediari prevalgono sui linfociti. Qua e là tra gli elementi linfatici si notano considerevoli accumoli di plasmacellule. Positiva la reazione del ferro.

Pancreas Aselli: Offre le stesse caratteristiche delle gl. emolinfatiche; minore il contenuto di plasmacellule.

Gl. linfatiche: Attiva la fagocitosi da parte degli elementi del reticolo, i quali a volte sono carichi di residui e di frammenti di gl. rossi; una notevole quantità di essi hanno un nucleo picnotico o frammentato; in qualche caso sono necrotiche. Accanto ai linfociti si notano numerosi leucociti a n. polimorfo. Numerose le plasmacellule tra gli elementi linfocitari. È degno di menzione il fatto che alcuni elementi del reticolo contengono blocchi di sostanza pironinofila in modo da lasciar sospettare che essi fagocitino dei residui di plasmacellule. Positiva la reazione del ferro.

Midollo osseo: Si notano elementi del reticolo con pig. ematico. Scarsi i megacariociti. Gli elementi della serie leuco- ed eritropoietica come d'ordinario.

Cane controllo: Maschio, pes. gr. 6800. Il 10-15-20-25-30 dell'aprile inoculato con due cgr. di TLD pro kl. Dopo la terza iniezione l'animale mostra una tinta sub-itterica delle sclere, che si accentuò nei giorni successivi per raggiungere un massimo il 23. Dopo si andò attenuando senza per altro scomparire del tutto. Progressivo deperimento. Muore il 2 maggio. Peso grammi 400. Durata dell'esperimento g. 22. Anatomicamente si rileva una tinta sub-itterica dei vari organi e segni di anemia. L'aspetto del fegato ricorda quello dell'animale smilzato; solo la bile è meno densa. La milza si presenta di un colore rosso-scuro. Le glandole emolinfatiche sono alquanto ingrossate. Il midollo osseo del femore e delle costole intensamente rosso.

Esame istologico: Fegato: Le alterazioni si accostano molto a quelle rilevate nel cane smilz.; si nota solo un notevole accumulo di leucociti nei capillari ectasici e nelle venule centrali. È del pari manifesta l'atrofia delle cellule epatiche. Gli accumuli di elementi leucocitari formano a volte dei veri noduli in mezzo al tessuto epatico. A forte ingrandimento si nota un'intensa fagocitosi da parte delle cellule di Kupffer, le quali sono occupate da frammenti e da residui di gl. rossi oltre che da granuli gialli. Alcuni di tali elementi sono degenerati in grasso. È degno d'interesse che accanto ad elementi del reticolo alterati si rinvengono figure di cariocinesi (diastro). Positiva la reazione del ferro.

Milza: L'eritrocateresi da parte degli elementi del reticolo è considerevole. I seni della polpa sono notevolmente dilatati. Presenza di numerose plasmacellule. Positiva la reazione del ferro.

Reni: Nessuna speciale alterazione.

Gl. emolinfatiche: La quantità degli elementi del reticolo che mostrano di aver fagocitato residui di gl. rossi è enorme; in gran numero si rinvengono nei seni intermediari. A volte appaiono come grossi elementi con nucleo picnotico, frammentato. Nei cordoni intermediari alla periferia di capillari numerose plasmacellule per quanto meno numerose che nel cane smilzato. Con esse si rinvengono degli elementi che hanno tutte le apparenze di linfociti. Positiva la reazione del ferro.

Pancreas Aselli: Offre lo stesso aspetto delle gl. emolinf.; numerose le plasmacellule.

Gl. linfatiche: Con qualche lieve variazione offre lo stesso aspetto delle gl. omologhe del cane smilz.

Midollo osseo: Gli elementi del reticolo contengono in gran copia residui di gl. rossi. Presenza di megacariociti giganti. Si ha l'impressione come se la leuco- fosse più attiva della eritropoiesi. Positiva la reazione del ferro.

Confrontando i due reperti si ha:

Il cane smilzato sopravvisse 51 g. ricevendo complessivamente gr. 4,03 di veleno; il controllo solo 22 g. con una dose complessiva di cgr. 70.

In entrambi si ebbe ittero.

La fagocitosi è intensa in entrambi gli animali, però nel controllo è più accentuata nel midollo e vivacissima nella milza.

Le alterazioni rinvenute sono contrassegnate in entrambi da un considerevole disturbo di circolo del fegato con degenerazione e atrofia di cellule epatiche e dalla presenza di focolai d'infiltrazione limitati allo stesso organo.

Le plasmacellule sono accumolate in gran numero segnatamente nelle gl. emolinfatiche e con una certa prevalenza nello smilzato; se ne rinvengono anche nelle gl. linfatiche, ma sempre meno che nelle emolinfatiche. In queste non v'è una decisa differenza tra i due animali. Il pancreas si comporta come le gl. emolinfatiche.

Secondo gruppo. — Coniglio smilzato: maschio, pes. gr. 1810. Il 10-15 del IV inoculato con due cgr. pro kl. di TLD. Assenza di ittero. Muore il 16. Peso gr. 1770. Durata dell'esperimento g. 6. Anatomicamente lieve anemia nei vari organi. Midollo osseo rosso.

Esame istologico. Fegato: L'esame microscopico dimostra presenza di linfociti e di cellule di Kupffer nei capillari intraacinosi e anche nelle venule centrali. Attorno ai vasi biliari e talvolta anche intorno alle vene si rinvengono piccoli infiltrati, i quali constano di leucociti a n. polimorfo, di mononucleati, e di scarse plasmacellule. Le cellule epatiche si conservano pressohè normali. Le cellule di Kupffer hanno esercitato la fagocitosi; la reazione del ferro positiva.

Reni: Nessuna alterazione.

Gl. emolinfatiche: Gli elementi del reticolo sono rigonfi; molti necrotici. La fagocitosi è scarsa e così la reazione del ferro. Ciò che più colpisce è lo straordinario accumolo di plasmacellule nei cordoni intermediari e in più ordini anche attorno a vasi sanguigni. Facendo un confronto col controllo risalta maggiormente la differenza di contenuto di plasmacellule, il che fa supporre che la milza come si è altre volte sostenuto sia un organo formatore di plasmacellule onde la sostituzione da parte delle gl. emolinfatiche.

Gl. linfatiche: Gli elementi del reticolo sono rigonfi; i follicoli ben conservati. L'eritrocateresi poco accentuata; la reazione del ferro scarsa. Le plasmacellule numerose ma meno che nelle emolinfatiche.

Midollo osseo: Enorme dilatazione dei vasi sanguigni. Numerosi megacariociti. Attivazione della funzione leuco- ed eritropoietica. Scarsa fagocitosi degli elementi del reticolo.

Coniglio controllo: Maschio, pes. gr. 1750. Il 10-15-20 del IV inoculato come il precedente. Muore il 22. Assenza di ittero. Durata dell'esperimento giorni 12.

Anatomicamente si nota uno stato anemico dei vari organi. Il fegato è ricco di sangue; qua e là alla superficie di taglio si notano delle aree grigiastre che sono da interpretare come zone di necrosi. La cistifellea modicamente ripiena di bile densa. La milza ricca di sangue. Nulla a carico dei reni. Il midollo osseo delle costole e del femore di colore rosso intenso.

Esame istologico. Fegato: Notevole dilatazione dei capillari sanguigni. Presenza di focolai di necrosi alla periferia dei noduli. Scarsi infiltrati cellulari attorno ad alcune vene negli spazi di Kiernan. L'eritrocateresi è poco accentuata. Positiva la reazione del ferro.

Milza: I follicoli della milza sono ben evidenti, normali le arterie follicolari. Nella polpa notevoli modificazioni consistenti nel restringimento dei seni e nell'aumento dei cordoni di Billroth per aumento di volume degli elementi del reticolo che sono zeppi di emosiderina. In alcuni tratti sono nettamente visibili focolai della polpa con endotelio notevolmente rigonfio. Gli elementi del reticolo sono rigonfi anche nei follicoli; ma non mostrano attività fagocitaria. Nei seni della polpa per quanto scarsamente si rinvengono elementi ripieni di sostanza colorante.

Presenza di numerose plasmacellule accumolate attorno alle arterie centrali dei follicoli e dei suoi rami e nei tramezzi connettivali delle trabecole.

Reni: Nulla di notevole.

Gl. emolinfatiche: Gli elementi del reticolo sono rigonfi, ma senza evidente fagocitosi. Presenza di plasmacellule, ma in numero minore che nell'animale smilzato.

Gl. linfatiche: Non presentano notevoli differenze rispetto a quelle dello smilzato.

Midollo osseo: Offre le caratteristiche del midollo funzionante; numerosi megacariociti. Scarsa attività fagocitaria da parte degli elementi del reticolo.

Riassumendo si ha:

Contrariamente al comportamento del cane il coniglio smilz. resistette meno del contr.: 6 g. con una dose complessiva di veleno di cgr. 7,24; il controllo 12 g. con cgr. 10,50 di veleno.

L'attività eritrocateretica si mantiene scarsa in entrambi; nella milza del contr. attivissima.

Astraendo dalle alterazioni cellulari e da quelle degli elementi del reticolo che a volte sono necrotici, si nota: focolai di necrosi nel fegato del controllo; infiltrati nello stesso organo in entrambi gli animali.

Notevole l'enorme accumolo di plasmacellule nelle gl. emolinfatiche del coniglio smilzato rispetto al controllo. Scarse nelle gl. linfatiche di entrambi gli animali.

Terzo gruppo. — Cavia smilzata: maschio, peso gr. 340. Il 1°-5-10-15 del V inoculata con due cgr. di TLD pro kl.; il 20-25 sei cgr.; il 30 dodici cgr.; il 4-8 del VI trenta cgr.; il dodici 60 cgr. Muore il 14. Assenza di ittero. Durata dell'esperimento g. 45. Anatomicamente si nota uno stato anemico dei vari organi. Midollo osseo delle costole e del femore rosso.

Esame istologico. Fegato: Non si osservano focolai di necrosi, nè infiltrati. Nel sangue contenuto nelle vene numerosi leucociti a nucleo polimorfo. Molto accentuata l'assunzione di residui di gl. rossi da parte degli elementi del reticolo; positiva la reazione del ferro.

Reni: Nessuna alterazione.

Gl. emolinfatiche: Numerose plasmacellule sparse tra gli elementi linfatici. Gli elementi del reticolo, che in parte sono necrotici, mostrano attiva fagocitosi di residui di gl. rossi. Va notato che l'accumolo di plasmacellule è minore che nel coniglio smilzato, ma sempre considerevole. Reazione del ferro positiva.

Gl. linfatiche: Gli elementi del reticolo sono rigonfi e con segni di fagocitosi.

Scarse le plasmacellule. Positiva la reazione del ferro.

Midollo osseo: Eritrocateresi considerevole da parte degli elementi del reticolo, i quali in parte sono necrotici. Attività leuco- ed eritropoietica normale. Positiva la reazione del ferro.

Cavia controllo: Maschio. Peso gr. 400. Il 1-4-8-12-16-20 del V viene inoculata come l'animale smilzato con due centgr.; il 24-28 con 4 centgr.; il 1°-4 del VI con sei centgr.; l'8 con dieci centgr.; il 12 con venti; il 16 con 30; il 20 con quaranta; il 24 con sessanta; muore il 26. Peso gr. 320. Durata dell'esperimento g. 57.

Anatomicamente si notò uno stato anemico dei vari organi.

Esame istologico. Fegato: I capillari non sono dilatati anzi a volte ristretti per l'intensa adiposi delle cellule epatiche. Non si osservano focolai di necrosi, nè infiltrati. L'eritrocateresi da parte delle cellule di Kupffer, alcune delle quali sono necrotiche, è intensissima. Positiva la reazione del ferro.

Milza: I follicoli sono ben conservati e spiccano dal tessuto della polpa e dei seni notevolmente modificati nella struttura e nel contenuto. Gli elementi della polpa infatti sono rappresentati in gran parte da macrofagi pigmentati e da numerosi gl. rossi, leucociti a n. pol., che infiltrano i cordoni di Billroth. I seni, molti dei quali sono dilatati, contengono per quanto in quantità minore elementi del reticolo necrotici, a volte pigmentati. L'eritrocateresi è molto più accentuata nei cordoni di Billroth. Gli elementi del reticolo dei follicoli non esercitano la fagocitosi. Intensa la reazione del ferro.

Reni: Nessuna alterazione.

Gl. emolinfatiche: Le plasmacellule sono molto meno che nell'animale smilzato. Gli elementi del reticolo mostrano attiva fagocitosi. Reazione del ferro positiva.

Gl. linfatiche: Gli endoteli dei seni marginali rigonfi e contengono residui di gl. rossi. Positiva reazione del ferro. Scarse le plasmacellule.

Midollo osseo: Midollo funzionante con vivace attività della funzione leuco- ed eritropoietica. La prima sembra più attiva della seconda. Numerosi i megacariociti.

Gli elementi del reticolo mostrano attivissima fagocitosi di residui di gl. rossi. Positiva la reazione del ferro.

Riassumendo si ha:

Rispetto alla resistenza al veleno il comportamento degli animali di questo gruppo fu analogo a quello dei conigli. La cavia smilz. sopravvisse infatti 45 g. con una dose complessiva di 50 cgr. di veleno; il controllo 57 g. con cgr. 73,20.

L'eritocateresi è accentuata in entrambi; intensissima nella milza del controllo.

Le alterazioni epatiche sono contrassegnate da degenerazione grassa delle cellule epatiche e da disturbi di circolo.

Le plasmacellule prevalgono nelle gl. emolinf. della cavia smilz. e sono più numerose che nel controllo. Nelle gl. linfatiche sono scarse in entrambi gli animali.

Così da questa 2ª serie di esperienze risulta:

Ad eccezione degli animali del 2° gruppo (con.) e del contr. del 1° gruppo (cane) in tutti gli altri animali la dose iniziale di veleno fu progressivamente aumentata. Nel cane smilzato fu spinta fino a 12 cgr.; nelle cavie fino a 60 cgr.

Gli animali sopravvissero da un minimo di 6 g. (con smilz.) a un massimo di 57 g. (cavia contr.).

La resistenza degli animali smilzati rispetto al veleno fu varia nei vari gruppi. Tradotta in cifre si hanno comparativamente i seguenti dati rispetto al tempo e alla quantità totale di veleno somministrato:

Cane smilz. pes. gr. 6500 g. 51 vel. gr. 14,03; contr. pes. gr. 6800 g. 22 vel. cgr. 70. Coniglio smilz. pes. gr. 1810 g. 6 vel. cgr. 7,24; contr. pes. gr. 1750 g. 12 vel. 10,50. Cavia smilz. pes. gr. 340 g. 45 vel. cgr. 50; contr. pes. gr. 400 g. 57 vel. cgr. 73,20.

Così in questa serie di animali solo il cane obbedisce alla legge nota della maggiore resistenza degli smilzati al veleno; gli altri si comportano in modo del tutto opposto.

L'ittero si ebbe solo nei cani.

L'eritrocateresi negli animali smilz. non presenta sensibile differenza nei vari organi nè comparativamente ai controlli. Può dirsi solo ch'è vivace nel 1°-3° gruppo; scarsa nel 2°. Nella milza dei tre controlli è sempre vivace.

Il comportamento delle plasmacellule è costante: in tutti e tre gli animali smilzati si ha un maggiore accumolo di esse nelle gl. emolinfatiche rispetto ai controlli. Il reperto è meno ricco e meno costante nelle gl. linfatiche. Infatti solo nel cane sono in maggior numero che nel controllo; nel coniglio e nella cavia non presentano sensibili differenze rispetto ai controlli.

È notevole il fatto che l'accumulo di plasmacellule in questa serie è più accentuato nel coniglio smilzato; cioè nell'animale che resistette meno all'avvelenamento il che conferma il concetto che l'aumento di esse è in rapporto con lo smilzamento.

Per quanto riguarda le alterazioni rinvenute nel fegato e negli altri organi non si rilevano sensibili differenze rispetto agli animali della prima serie. Mancano i focolai estesi di necrosi del fegato, gli infiltrati poi si rinvengono in scarsa misura solo negli animali del primo gruppo. Notevole il disturbo di circolo del fegato.

TERZA SERIE. — Avvelenamento con tellurito di K.

Primo gruppo. — Cane smilzato: Femmina, peso gr. 8000. Il 1-3-6-9-12 di aprile inoculato per via ipodermica con due milligr. pro kl. di tellurito di potassio; il 16-21 con 4 millgr. pro kl.; il 28 con 20 millgr. pro kl.; il 6-10 di maggio con 4 centgr. pro kl.; il 15 con otto centgr.; il 22 con 16. Muore il 27 dello stesso mese. Negli ultimi giorni compare una lieve tinta sub-itterica delle sclere.

Appare notevolmente dimagrito. Peso gr. 4670. Durata dell'esperimento giorni 57.

Organi anemici. Il miocardio è alquanto flaccido e presenta qua e là delle aree più pallide rispetto alle parti circostanti. Il fegato si presenta di un colorito rosso brunastro cosparso di numerose aree di un colorito grigiastro in parte pianeggianti, in parte sporgenti sulla superficie esterna del fegato; la cistifellea è ripiena di bile densa filante, giallastra. Alla superficie di sezione offre lo stesso aspetto rilevato all'esame esterno. Emorragie puntiformi sparse sul peritoneo. Reni peso gr. 65 senza alterazioni visibili. Le glandole emolinfatiche appaiono intensamente rosse e alquanto aumentate di volume. Nulla

negli altri organi. Il midollo delle costole e del femore appare di un colorito rosso pallido.

Esame istologico. Fegato: Visto a piccolo ingrandimento si nota la presenza di focolai multipli di necrosi di grandezza varia che interessano parti di lobuli, interi lobuli, o lobuli vicini. Si rileva inoltre infiltrazione estesa di spazi interacinosi e talvolta anche alla periferia di venule centrali. Nei capillari intraepatici si contengono numerosi elementi bianchi.

Visti a più forte ingrandimento i focolai di necrosi risultano costituiti da residui di cellule epatiche deformate, rimpiccolite con nucleo frammentato o non colorato e da capillari sanguigni con l'endotelio e con le cellule di Kupffer che spiccano per la conservazione del loro nucleo e del loro protoplasma dagli elementi necrotici. Nel lume dei capillari si contiene qualche leucocito a n. polimorfo e gl. rossi. Nessun infiltrato nei focolai necrotici. Invece nelle parti di lobuli confinanti con essi si osserva una forte ectasia dei capillari i quali contengono numerosi elementi leucocitari (leuc. a n. pol. e monucleati). Tale ricco contenuto di elementi cessa immediatamente in prossimità del focolaio necrotico. In alcuni tratti, specie in prossimità delle venule centrali, si nota scomparsa delle cellule epatiche con permanenza dei capillari nei quali si veggono oltre a qualche cellula di Kupffer elementi di varia forma e grandezza con nucleo a volte ben distinto nella sua porzione cromatica e acromatica e nella membrana nucleare, altre volte picnotico e raggrinzato rispetto alla massa protoplasmatica che appare piuttosto abbondante. La grandezza di tali elementi oscilla tra 8 e 10 micr.

Negli infiltrati intorno alle vene degli spazi interacinosi si riscontrano plasmacellule in gran numero che si rinvengono anche nell'interno dei capillari interlobulari. Tra le plasmacellule alcune sono in via di divisione nucleare altre necrotiche.

Le cellule epatiche sono ricche di granuli di grasso; non si nota presenza di pig. biliari, nè emosiderosi. La fagocitosi da parte delle cellule di Kupffer è intensa; la reazione del ferro positiva.

Miocardio: Numerose trombosi venose non occludenti ed infiltrati emorragici con necrosi consecutive. In tali zone le fibre muscolari sono scomparse in parte e sostituite da tessuto connettivo ricco di elementi cellulari.

Reni: Intorno ai tubuli, ai vasi e ai glomeruli si osservano focolai analoghi a quelli del fegato. Esaminando uno di tali focolai intorno a un fine vaso interlobulare si nota che esso è costituito da elementi diversissimi innicchiati in una fine rete i quali ricordano quelli che sono stati descritti negli infiltrati attorno alle vene negli spazi triangolari del fegato; predominano le plasmacellule. La fine rete alveolare che comprende tali elementi mostra negli internodi dei nuclei del tipo endoteliale. Tra tali elementi se ne riscontra uno in cariocinesi (diastro) verso la periferia del focolaio che rappresenta la parte più giovane della neoformazione in quanto gli elementi più adulti si riscontrano in immediato contatto della parete del vaso sanguigno che rappresenta il centro della formazione. Il tessuto reticolare pare che non eserciti alcun danno sul parenchima renale, nè che sostituisca tubuli dei quali non si vede alcun residuo nella formazione, nè si nota alcuna alterazione nella parete dei tubuli vicini. L'estensione del focolaio è di poco superiore a quello di un glomerulo con la sua capsula (fig. 4).

Gl. emolinfatiche: Gli elementi del reticolo sono rigonfi e solo eccezionalmente contengono granuli di tellurio. Alla periferia dei follicoli e tra i cordoni intermediari si rinvengono numerose plasmacellule; in minor numero nei seni. Negativa la reazione del ferro.

Pancreas Aselli: Evidentissimi i seni intermediari. Gli endoteli sono rigonfi e contengono numerosissimi granuli fini, gialli di tellurio. Nei seni si rinvengono numerose plasmacellule. La reazione del ferro mostra di colorare i granuli gialli.

Gl. linfatiche: Gli elementi del reticolo sono rigonfi; solo eccezionalmente contengono qualche granulo di tellurio. Numerose plasmacellule nei cordoni intermediari, nei follicoli, nei seni. Reazione del ferro negativo.

Midollo femore: Nessuna speciale alterazione. Numerosi megacariociti. L'eritrocateresi è molto evidente; si notano inoltre numerosi elementi del reticolo carichi di gl. rossi.

Scarsi i gl. rossi maturi il che permette l'ipotesi della possibilità dell'eritrocateresi nel midollo stesso. Rari gli elementi del reticolo con granuli di tellurio. In alcuni tratti si nota necrosi degli elementi del reticolo.

Cane controllo: Femmina, peso gr. 7600. Il 1-4-8-12 di giugno due millgr. di tellurito di potassio. Compare una lieve tinta sub-itterica delle sclere; il 16 e il 20-24 4 millgr. La tinta sub-itterica tende ad attenuarsi; l'animale è molto dimagrito.

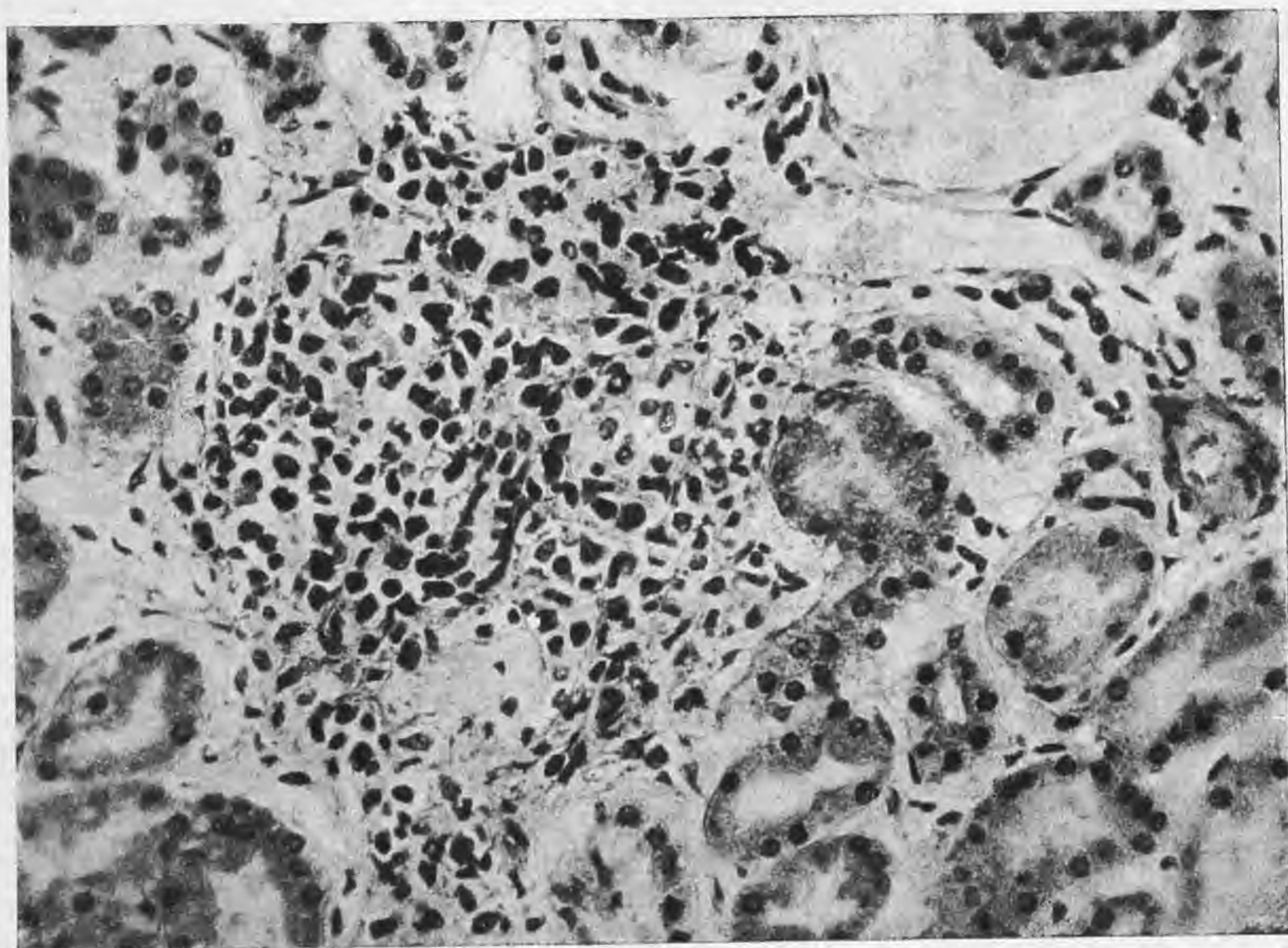



Fig. 4.

Il 27 muore. Durata dell'esperimento giorni 27. Peso gr. 5000.

Oltre lo stato anemico dei vari organi nessuna alterazione rilevabile macroscopicamente. Il fegato pesa gr. 170; bile densa, filante. Il midollo delle costole e del femore di colorito rosso.

Fegato: Rarefazione degli elementi cellulari della parte centrale dei lobuli e dilatazione dei capillari. Le cellule di Kupffer sono notevolmente modificate: alcune sono cariche di residui di gl. rossi, i quali appaiono molto più evidenti che nelle altre forme di avvelenamento; altre contengono residui di gl. rossi e dei corpi con un contorno scuro e una parte centrale chiara; altri solo dei grossi blocchi neri che occupano tutta la cellula. Visto a forte ingrandimento si nota che i grossi blocchi neri risultano dalla fusione di granuli fini. Nelle cellule più fittamente stipate della sostanza nera, che si riconosce per tellurio non si rinvengono mai residui di gl. rossi il che fa pensare che detta sostanza si comporta come bloccante le cellule di Kupffer.

È degno di mensione la notevole differenza di comportamento tra il cane smilzato e il controllo; mentre nel primo nel fegato si rinvengono focolai di

necrosi, intensi focolai plasmacellulari ed eritrocateresi accentuata, nel controllo mancano i focolai di necrosi e plasmacellulari, l'eritrocateresi è più accentuata.

Reni: Per quanto meno spiccati si rinvengono gli stessi infiltrati rilevati nei reni dei cani smilzati. Si rinvengono quasi esclusivamente intorno alle vene e alle arterie interlobulari in scarso numero.

Milza: I follicoli sono ben conservati e nettamente distinti dalla polpa nella quale si rinviene un notevole deposito di tellurio. Questo si contiene anche nei linfatici decorrenti alla periferia delle trabecole e dei setti; in scarsissima quantità negli elementi del reticolo. Va richiamata l'attenzione sulla necrosi a focolaio della parte periferica di alcuni follicoli. La necrosi colpisce tanto gli elementi del reticolo che gli elementi propri del follicolo, i quali a volte mostrano di aver subìto fenomeni di picnosi e di frammentazione nucleare. Nessun fenomeno di rigenerazione. Tale processo di necrosi non è in rapporto con la fagocitosi del tellurio in quanto gli elementi che l'hanno assunto hanno in gran parte il nucleo perfettamente conservato e dimostrano nel citoplasma granuli multipli di tellurio.

Le glandole emolinfatiche, le linfatiche offrono le stesse caratteristiche del cane smilzato, solo che le plasmacellule sono meno numerose e le alterazioni a carico degli elementi del reticolo meno pronunziate.

Il pancreas Aselli offre le stesse caratteristiche come in quello del precedente animale. Solo i fini granuli gialli contenuti negli elementi del reticolo sono meno numerosi.

Il midollo presenta scarsa eccitazione leuco- ed eritropoietica. Numerosi megacariociti. Gli elementi del reticolo contengono il solito pigmento giallo-nero di tellurio per quanto limitatamente; in parte sono necrotici. Qua e là infiltrazione emorragica dello stroma.

Riassumendo i dati più importanti si ha:

Il cane smilzato resistette all'avvelenamento g. 57; il controllo 27; il primo ricevette complessivamente gr. 2,60 di veleno; il secondo gr. 1,52.

Nel fegato del cane smilzato i soliti focolai di necrosi e gli accumoli cellulari già descritti.

Gli infiltrati si rinvengono con la solita distribuzione nei reni di entrambi gli animali.

Le plasmacellule presenti in entrambi gli animali sono più abbondanti nello smilzato; in più gran numero si trovano accumolate nelle gl. emol., meno nel pancreas Aselli e nelle gl. linfatiche.

Secondo gruppo. — Coniglio smilzato: maschio; peso gr. 1410. Il 1-5-10-15-20-25-30 di aprile inoculato con due millgr. di tellurito di potassio; il 5 e il 10 di maggio con 4 millgr. L'animale non presenta ittero, ma è notevolmente dimagrito; muore il 14 dello stesso mese.

Peso gr. 860. Durata dell'esperimento giorni 45. Nessuna alterazione macroscopica, solo anemia nei vari organi.

Esame istologico: Lieve dilatazione dei capillari di alcuni lobuli. Le cellule di Kupffer sono notevolmente ingrossate. però non si nota alcun accenno a fagocitosi del tellurio, nè si notano nei capillari elementi contenenti tellurio.

Da tale reperto risulta una conferma alla distribuzione degli elementi fagocitanti anche nella milza ove s'è visto (cane smilz.) che non si osserva alcun elemento con tellurio nei seni, ma solo nella parete di essi.

Reni: Il tellurio viene assunto dagli epiteli dei tubuli contorti e intercalari ed è eliminato per mezzo delle cellule che diventano necrotiche oppure conservano ancora il nucleo e si distaccano arrivando fin nei tubuli retti. Nei

tubuli retti si osservano granuli rossi come negli ematurici. Gli elementi contenenti tellurio a volte sono riuniti nei tubuli retti in modo da formare dei cilindri. Tali elementi cellulari si veggono anche nei tubuli contorti. Nei glomeruli nessuna alterazione.

Gl. emolinfatiche. Gli elementi del reticolo appaiono sovraccarichi di granuli giallo di tellurio; in parte sono necrotiche. Presenza di numerose plasmacellule.

Gl. linfatiche: Estese necrosi degli elementi del reticolo e dei linfatici. Gli elementi del reticolo sono pieni di granuli gialli. Negativa reazione ferro. Scarse plasmacellule.

Midollo: I capillari sono enormemente dilatati, così da assumere l'aspetto di un tessuto cavernoso. Numerosi megaloblasti ed elementi della serie rossa e bianca.

Gli elementi del reticolo che si distinguono bene per il loro protoplasma fornito di prolungamenti non presentano fagocitosi spiccata. Tra gli elementi del sangue si veggono qua e là granuli di tellurio senza poter precisare se sono inclusi negli elementi cellulari stessi. Notevole l'attività del midollo costale che si manifesta come in condizioni normali con la formazione di numerosi normoblasti.

Coniglio controllo: Maschio, peso gr. 1500. Il 1-5-10-15 viene inoculato con 2 millgr. pro kl. di tellurito di potassio; il 20 con 4 millgr. Assenza di ittero; appare notevolmente dimagrito. Muore il 22. Durata dell'esperimento giorni 22. Peso gr. 1300.

Anatomicamente si rileva anemia dei vari organi e un lieve stravaso sanguigno retroperitoneale.

Istologicamente: Fegato: Incipiente degenerazione grassa delle cellule epatiche della porzione centrale di alcuni lobuli. Solo rarissime cellule di Kupffer contengono granuli gialli di tellurio; più nelle cellule epatiche. Negativa la reazione del ferro.

Reni: Lo stesso comportamento del coniglio smilzato.

Milza: Ben conservati i follicoli. Scarsissima la fagocitosi negli elementi del follicolo. Gli elementi del reticolo sono notevolmente aumentati sia nel follicolo che nella polpa ove si presentano stracarichi di granuli di tellurio. Per quanto scarsi se ne veggono anche nell'interno dei seni della polpa. Spesso gli elementi che hanno esercitato la fagocitosi si riuniscono in accumoli che per il loro colorito assumono l'aspetto del sarcoma melanotico. Con la reazione del ferro si nota che gli elementi fagocitanti contengono anche emosiderina; però tale reazione si rinviene in cellule che contengono tanto emosiderina che tellurio e poichè in preparati senza reazione del ferro si vede una considerevole abbondanza di granuli di tellurio sorge il dubbio, confrontando tali preparati con quelli con la reazione, che il tellurio dia anch'esso tale reazione.

Gl. emolinfatiche: Gli elementi del reticolo mostrano frammentazioni nucleari; alcuni contengono scarsi granuli di tellurio. Qua e là infiltrati emorragici. Numerose plasmacellule nei follicoli e nei cordoni intermediari e per quanto di rado anche nei seni.

Gl. linfatiche: Gli elementi del reticolo presentano fini granuli di pigmento giallo-verdastro. La fagocitosi è considerevolissima. Scarse plasmacellule.

Midollo: Intensissima la fagocitosi negli elementi del reticolo sotto forma di granuli giallo-tabacco. Il midollo leucoblastico prevale sull'eritroblastico. Numerosi megacariociti.

Riassumendo i dati più importanti si avrà:

Il coniglio smilzato sopravvisse 45 giorni; il controllo 22. Il primo ricevette complessivamente 31,02 millgr. di veleno, il secondo 18.

Tale comportamento è analogo a quello del primo gruppo di animali.

L'attività fagocitaria nel coniglio smilzato è vivace nelle gl. emolinf. e

linfatiche, meno nel midollo e nel fegato. Nel controllo è intensa nelle gl. linfatiche, nel midollo, nella milza; meno nelle gl. emol. e nel fegato.

In entrambi le alterazioni delle cellule epatiche sono scarse.

Notevole l'assunzione di granuli di tellurio da parte degli elementi cellulari nei tubuli contorti dello smilzato.

Le plasmacellule numerose nelle gl. emolinfatiche dello smilzato, meno nelle linfatiche. Lo stesso comportamento si rileva nel controllo solo che gli accumoli plasmacellulari nei singoli organi comparativamente sono meno accentuati rispetto a quelli che si rinvengono nello smilzato.

Terzo gruppo. — Cavia smilzata: femmina; peso gr. 220. Il 1° e il 5 di aprile inoculato con 2 milligr. di T. K. pro kl. Muore il 7. Durata dell'esperimento 7 giorni. Peso gr. 200. Assenza di ittero. Anatomicamente si notò solo un certo grado di anemia nei vari organi.

Esame istologico: Fegato: Notevole irregolarità nell'ampiezza dei capillari e degli spazi di Kiernan, i quali si presentano infiltrati. Presenza di focolai di necrosi di varia estensione delle cellule epatiche con conservazione dei capillari con endoteli più o meno alterati. Le cellule epatiche in alcuni tratti sono completamente scomparse, in altri sono degenerate in grasso. Gli infiltrati negli spazi di Kiernan sono rappresentati da linfociti e da plasmacellule le quali in parte sono necrotiche. Modica fagocitosi da parte delle cellule di Kupffer.

Reni: Nessuna speciale alterazione.

Gl. emolinfatiche: Gli elementi del reticolo sono notevolmente rigonfi e in parte necrotici; in essi si contengono blocchi di pigmento. La reazione del ferro è negativa. Scarse le plasmacellule.

Le glandole linfatiche presentano le stesse caratteristiche.

Nel midollo non si rinvengono alterazioni considerevoli. Gli elementi del reticolo contengono gl. rossi e scarsi granuli di pigmento. Scarso il midollo eritroblastico.

Cavia controllo: Femina; peso gr. 270. Il 1-5-10-15-20-25 inoculata come la precedente. Notevole dimagrimento. Assenza di ittero. Muore il 27. Peso gr. 200. Durata dell'esperimento giorni 27.

Anatomicamente si nota anemia nei vari organi. La milza è ricca di sangue. Il midollo osseo di color rosso.

Esame istologico. Fegato: Nessuna alterazione degna di rilievo. Le cellule di Kupffer contengono piccoli granuli di tellurio. Positiva la reazione del ferro.

Milza: Deposito di granuli di tellurio negli elementi del reticolo. I granuli hanno un colorito giallo verde a differenza di quelli delle cellule di Kupffer ove a volte appaiono neri. Gli endoteli dei follicoli ne contengono in scarso numero, molto di più quelli della polpa specie nelle adiacenze delle trabecole e nelle pareti dei seni amplissimi. In alcuni è ben dimostrabile la presenza di residui di gl. rossi.

Positiva la reazione del ferro.

Reni: Nessuna alterazione.

Tanto nelle glandole emolinfatiche che nelle linfatiche gli elementi del reticolo contengono tali granuli che si presentano di un colorito giallastro; in entrambi presentano degenerazioni nucleari o sono necrotiche. Scarse le plasmacellule in entrambe.

Nel midollo si rinvengono numerosissimi elementi del reticolo con un contenuto di gl. rossi; la loro grandezza è pari a quella dei megacariociti. Scarsissimo il midollo eritroblastico. Va notato che pur contenendo gli elementi del reticolo i soliti granuli di tellurio, questo è scarsissimo o manca in quegli elementi del reticolo che sono bloccati da gl. rossi.

RIASSUNTO.

La cavia smilzata contrariamente agli animali smilzati dei due primi gruppi resistette meno del controllo all'azione del veleno. Visse infatti 7 giorni con una dose complessiva di 2 millgr. circa di veleno; il contr. 27 g. con 3 millgr.

La fagocitosi attiva ma senza sensibili differenze nei due animali. Vivacissima nella milza del controllo.

I noti focolai di necrosi e d'infiltrazione nel fegato del controllo.

Le plasmacellule prevalgono nelle gl. emolinfatiche meno nelle linfatiche; nella cavia smilzata sono più numerose che nel controllo.

Così dai dati di questa 3ª serie di esperimenti risulta:

Gli animali del secondo gruppo ricevettero tellurio in dose progressiva da 2 a 4 millgr.; il cane smilzato fino a 10 millgr.

Gli animali sopravvissero da un minimo di 7 giorni (cavia smilz.) a un massimo di 57 giorni (cane smilz.).

La resistenza al veleno degli animali smilzati rispetto ai controlli non fu costante.

Tradotto in cifre e tenendo conto della quantità totale di veleno somministrato si ha:

Cane smilz.: peso gr. 8000, g. 57, vel. gr. 2,60; contr.: peso gr. 7600, g. 27, vel. cgr. 1,52.

Coniglio smilz.: peso gr. 1410, g. 45, vel. mgr. 31,02; contr.: peso gr. 1500, g. 22, vel. mgr. 18.

Cavia smilz.: peso gr. 220, g. 7, vel. mgr. 2; contr.: peso gr. 270, g. 27, vel. mgr. 2.

Solo nei cani si ebbe un accenno di ittero.

Rispetto alla fagocitosi può dirsi quanto segue rispetto al comportamento dei vari organi e non tenendo conto dei controlli; è accentuata nelle gl. emolinfatiche e linfatiche, meno nel fegato e nel midollo (con.-cavia); nel cane prevale nel fegato e nel midollo.

Comparativamente ai controlli v'è sempre una relativa prevalenza degli smilzati almeno per quanto si riferisce alle gl. emol. e linfatiche; tale differenza non si rileva nelle cavie. Nella milza dei tre controlli è sempre vivace e così nel midollo, in ispecie della cavia e del coniglio.

È notevole rilevare che ove gli elementi del reticolo sono carichi di granuli di tellurio non si rinvengono residui di gl. rossi, il che dimostra che il tellurio si comporta come bloccante.

Degno di rilievo è poi il comportamento del tellurio rispetto agli elementi cellulari dei reni. Questi infatti lo assumono sotto forma di fini granuli analogamente a quanto si osserva con la inoculazione di carminio, poscia li elimina o isolatamente o assieme a cellule necrotiche.

Le alterazioni del fegato e degli altri organi esaminati si accostano a quelle rilevate nelle altre serie di esperimenti. Si ha di fatti: 1) necrosi e tumefazione degli elementi del reticolo; 2) deg. grassa di cellule epatiche; 3) focolai di necrosi nel fegato (cane e cavia smilz.); 4) infiltrati nel fegato dei due precedenti animali e nei reni dei due cani.

Confrontando i dati riassuntivi delle tre serie di esperimenti si possono trarre le seguenti conclusioni generali:

In tutti e tre gli avvelenamenti i cani smilzati mostrano una maggiore resistenza al veleno. Infatti non solo fu necessario aumentare la dose iniziale in misura varia a secondo del veleno impiegato, ma ciò malgrado la morte li colpì più tardi degli animali controllo.

I conigli sopravvissero più a lungo solo nell'avvelenamento con tellurito di K.; le cavie in quello con pirodina. Può dirsi quindi che il comportamento di tali animali di fronte ai vari veleni impiegati è incostante.

Le alterazioni rinvenute nel fegato, per quanto di varia intensità nei diversi animali, sono caratterizzate da disturbi di circolo e da alterazioni parenchimatose che vanno dalla degenerazione grassa alla necrosi, la quale colpisce qua e là le cellule epatiche o costituisce focolai più o meno estesi nei lobuli. Si notano inoltre infiltrati cellulari attorno alle venule centrali, ai vasi degli spazi di Kiernan e nella compagine di alcuni lobuli.

Tali infiltrati sono stati riscontrati anche nei reni.

Oltre a questi reperti si trova eritrocateresi esagerata compiuta dagli elementi del reticolo; alla esagerazione dell'eritrocateresi ha corrisposto con frequenza, a volte notevolissima, la necrosi di tali elementi.

I focolai di necrosi di cellule epatiche si rinvengono prevalentemente in animali smilzati (cane-coniglio smilz. e avvelen. con pirodina; cane-cavia smilz. e avvelen. con T. K.); tra i controlli solo nella cavia avvelenata con pirodina.

È da presumere che si saranno formati nella fase terminale dell'avvelenamento in quanto che manca qualsiasi reazione da parte del tessuto circostante.

Per quanto si riferisce alla genesi di essi si può ritenere che siano legati con trombosi capillari rilevati nel fegato del cane smilz. e avvelen. con pirodina e nella cavia contr. avvelen. con pirodina. Tali trombosi sono state rinvenute anche nel cuore del cane smilz. e avvelen. con T. K. in cui l'esame macroscopico fece rilevare un'alterazione che microscopicamente si dimostrò come un focolaio di necrosi legato a trombosi venose in via di organizzazione. Non si può dire la frequenza di quest'ultima alterazione perchè non furono eseguite ricerche sistematiche sul cuore di altri animali nei quali per altro macroscopicamente l'attenzione non fu richiamata.

Questo dato di fatto fa pensare anche a un'azione tossica esercitata dal veleno emolitico sui vasi degli organi in genere.

Va rilevato che le necrosi del fegato talvolta rassomigliano morfologicamente in maniera precisa a quelle che sono state descritte anche in casi di stasi biliare provocata sperimentalmente, sia per i rapporti di esse con la porzione centrale o periferica del lobulo, sia per la mancanza di reazione connettivale (Hiyeda).

Non si può quindi escludere che la maggiore formazione di pigmento biliare per la esagerata eritrocateresi e una certa difficoltà di eliminazione per le vie biliari, dimostrata dalla presenza di ittero in alcuni animali, influisca, pur insieme al disturbo di circolo, al grave danno delle cellule epatiche.

Il fatto poi che si rinvengono più di frequente in animali smilzati ci rende propensi ad ammettere che in seguito allo smilzamento si determinano condizioni favorevoli alla necrosi delle cellule epatiche, specialmente per le maggiori alterazioni dell'apparato R. E., e perciò dei vasi, e della formazione dei pigmenti biliari.

In quanto ai focolai d'infiltrazione, già descritti da altri autori e anche recentemente fatti oggetto di speciali ricerche da parte di Nashikawa e Takagi con la splenectomia sperimentale nei topi, si può affermare che essi si riscontrano, come risulta dal protocollo delle esperienze, in quasi tutti gli animali smilzati; nei controlli solo in due.

Tali infiltrati si rinvennero inoltre nei reni dei cani avvelenati con pirodina e con T. K., tanto negli smilzati che nei controlli.

Per quanto mi proponga di riprendere lo studio di detti infiltrati per tentare di determinare la natura di essi, mi permetto ora, sulla base delle osservazioni compiute, di limitarmi a definire gli elementi sicuramente identificabili.

Tra questi sono da ricordare i leucociti a n. polimorfo, i mononucleati, le plasmacellule e i comuni linfociti.

È da richiamare inoltre l'attenzione sulle frequenti figure di cariocinesi, le quali attestano la vivacità di accrescimento di alcune cellule che compongono l'infiltrato.

Per poter decidere se alcuni elementi siano da considerarsi come rappresentanti del tessuto retico-endoteliale sarebbe opportuno di assicurarsi della loro capacità fagocitaria.

Non mi è occorso di poter rilevare tale fenomeno. Sono convinto però che colorando vitalmente, sia animali smilzati senza trattamento successivo con veleni emolitici, che smilzati e avvelenati, o avvelenati senza splenectomia, si potrà riuscire a dimostrare la eventuale natura reticolare di quegli elementi dell'infiltrato di cui non fu determinata la natura.

Per ora mi limito a ritenere tali noduli, connessi con la splenectomia e con l'anemia, di natura del tutto diversa dalle formazioni nodulari del tifo e da formazioni midollari.

Mi preme rilevare che mi è occorso notare in tali infiltrati delle figure di cariocinesi di plasmacellule.

Il comportamento delle plasmacellule, che con qualche lieve differenza sono accumolate in gran numero nelle gl. emolinfatiche degli animali smilzati più che in quelle dei controlli, è un dato di fatto costante e del più alto interesse potendo con sicurezza mettersi in rapporto principalmente con lo smilzamento.

Il pancreas Aselli con qualche lieve differenza si comporta come le gl. emolinfatiche; nelle gl. linfatiche il fenomeno è meno costante.

Questo dato di fatto depone in favore dell'ipotesi che le plasmacellule si formano a preferenza nella milza, come risulta anche da altre esperienze.

Risulta poi in maniera indiscussa il diverso comportamento delle plasmacellule rispetto all'apparato R. E., il quale rimane bloccato sia per la funzione eritrocateretica che per l'immagazzinamento del tellurio, mentre le plasmacellule non prendono parte neppure all'immagazzinamento del tellurio.

Nelle gl. emolinfatiche e nel pancreas Aselli, a differenza di quanto si nota negli infiltrati del fegato, non si osservano figure di cariocinesi. È probabile quindi che la maggiore attività di alcuni elementi plasmacellulari nel fegato, dimostrata dalle cariocinesi, si spieghi con le estese necrosi di tali elementi che si rinvengono nel fegato stesso, mentre nelle gl. emolinfatiche tale processo regressivo non si constata, forse per la maggiore affinità d'ambiente.

In appoggio a questo modo di vedere ricordo che negli infiltrati plasmacellulari del fegato in processi luetici si trovano le migliori condizioni per studiare le alterazioni regressive delle plasmacellule (Dionisi).

Rispetto alla fagocitosi del sistema R. E. può dirsi che in linea di massima è sempre più attiva nelle gl. emolinfatiche e nel fegato, meno nelle linfatiche; negli smilzati più che nei controlli. In questi è attivissima nella milza.

È da notare che il tellurio fagocitato dagli elementi del reticolo agisce come bloccante impedendo l'ulteriore assunzione di residui di gl. rossi; va notato ancora che esso viene assunto dalle cellule renali sotto forma di fini granuli mostrando un comportamento analogo a quello del carminio; successivamente viene eliminato sotto forma di granuli isolatamente o assieme a elementi renali necrotici.

Prendendo come tipo il cane, il cui comportamento è costante nei vari avvelenamenti, può dirsi che la maggiore resistenza al veleno degli smilzati rispetto ai controlli dipenda dal fatto che mancando la milza, organo ricco di elementi fagocitati e indispensabile all'eritrocateresi, gli elementi omologhi degli altri organi assumendone la funzione vicariante vengano bloccati per l'intensità del processo eritrocateretico il quale diventa ulteriormente meno attivo e perciò meno dannoso alla vita dell'animale in esperimento.

È ammissibile quindi che la morte degli animali in tali casi avvenga più che per l'aumento dell'eritrocateresi per l'azione tossica del veleno provata dalla degenerazione grassa e dalla necrosi terminale del fegato e in alcuni casi del miocardio.

AUTORI CITATI

ASCHOFF. *Das ret.-endoth. System u. seine Beziehung, ecc.* Münch. med. Woch., 1923, n. 27.

BANTI. *La splenomegalia anemopoietica.* Lo Sperimentale, 1913, vol. 67, pag. 323.

ID. *Gli aspetti clinici dell'emolisi.* Relaz. al XVII Congr. di med. di Londra, 1913.

CASTELLO. *Sulle correlazioni tra milza e fegato nell'eritrocateresi.* Acc. dei Lincei, 1923.

CORICA A. *Modific. delle gl. emol. nell'anemia sper. da pirodina.* Pediatria, 1914.

DIONISI *Su alcune speciali alterazioni di un feg. sifilitico.* R. Acc. Med. di Modena, 1905.

EPPINGER e RANZI. *Die Erkrankungen der Milz, der Leber, ecc.* Ed. Springer, 1920. (Riporta estesa letteratura).

FAHR H. *Die typhöse Knötchen in Leber, Milz, ecc.* Ziegler's Beitr., V. 68, 1920, pag. 458.

FOÀ. *Sulla così detta riproduzione della milza.* Soc. di Med. e Chir. Modena, 1881.

FREYTAG. *Beiträge zum ersatz der Milzfunktion.* Pflüger's Arch., 1907, vol. 120, pag. 517.

GALIFI. *Sul processo eritrocateretico negli uccelli (piccioni) con speciale riguardo alle relazioni fra eritrocateresi splenica ed epatica.* Acc. Lincei, vol. XXXII, 1923, p. 297.

GUIZZETTI. *Hämolitygscher Kong. Ikterus.* Ziegler's Beitr., V. 52, 1912, p. 15.

GRIFFINI. *Contributo allo studio dello sviluppo dei nodi di milza nell'omento.* Arch. per le Scienze mediche, vol. VII, n. 23, 1884.

HEINRICHSDORFF. *Zur Histogen. des Ikterus.* Virchow's Arch., V. 248, p. 48, 1924.

HIYEDA KENTERO. *Exp. Studien über den Ikterus.* Ziegler's Beitr., 1925, V. 75, p. 541.

HUECK W. *Die path. Pigmentierung-Krehl u. Marchand.* Handb. d. allg. Path., V. III, 2 abt.

YOSHIKAWA N. u. T. TAKAGI. *Veränd. i. d. Leber nach Splenect.* D. med. Woch., 1922, p. 1067.

LEPEHNE. *Zerfall der r. Blutkörperchen, etc.* Ziegler's Beitr. 1919, V. 65, p. 163.

ID. *Exp. Unters. ueber das Milzgewebe in der Leber.* D. med. Woch., 1914, p. 1361.

ID. *Milz u. Leber.* Ziegler's Beitr., V. 64, 1917, p. 55.

LEVI. *Azione dei telluriti sul sangue, ecc. Haematologica,* 1922, fasc. 3, p. 343.

LUBARSCH. *Per le conoscenze del sist. ret.-endot.-macrofago.* Verh. d. d. Ges., 1921, p. 18.

MAKINO J. *Beitr. zur Frage d. anep.-celluläre Gallenfarbstoffbildung.* Ziegler's Beitr., V. 72, 1924, p. 808.

MAFFUCCI. *Sulla patologia del peritoneo.* Movimento med. chirurgico, V. 19, fasc. IV, 1883.

MORANDI e SISTO. *Sulla struttura e sul signif. fisiol. delle gl. emol.* Arch. Scienze mediche, 1901.

OBERLING. *Le system R. E.* Ann. d'anath. path., V. I, 1924, pag. 87.

PUGLIESE. *Zur Lehre v. d. Milzfunk.* Arch. f. Anat. u. Physiol., 1899, p. 60.

SCARPELLO. *Sulla funzione emocateretica delle gl. emol.* Ann. di Clin. Med. Palermo, V. XV, 1925, p. 77.

M. B. SCHMIDT. *Il ricambio del ferro dopo l'estirpazione della milza.* Verh. d. D. Ges., 1914, V. XVII, p. 156.

SCHUMACHER. *Bau, Entwick, ecc.* Arch. Micr. Anat., 1913.

TEDESCHI. *Das Eisen in d. org. normal, ecc.* Ziegler's Beitr., V. XXIV, 1898, p. 544.

TIZZONI. *Sulla riproduzione della milza.* Arch. it. di Biologia, 1882, p. 129.

ID. *Nuove ricerche sulla riproduzione totale della milza.* Memorie R. Acc. dei Lincei, 1883.

VERATTI. *Le infiammazioni.* Trattato di anat. patologica del FOÀ.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. VITTORIO ASCOLI

Influenza della milza sul ricambio azotato.

Dott. SALVATORE MARINO, libero docente ed assistente.

L'importanza che la milza esercita sul metabolismo generale è ormai ben dimostrata; le ricerche sono state particolarmente dirette allo studio del ricambio del ferro, come quello, che, per essere in relazione ai fenomeni dell'emolisi, appariva in più evidente dipendenza della funzione della milza. Altre ricerche, piuttosto numerose, riguardano l'influenza, che la milza esercita sul ricambio dei grassi. Come è noto, nella milza sono contenute sostanze grasse, sia sotto forma di grassi neutri, sia sotto forma di lipoidi. Osservazioni recenti di Abelous e Soula (1) hanno ammesso una funzione colesterinogena della milza, e ciò in base ai risultati delle loro ricerche, dalle quali risulterebbe che la milza, sottoposta ad autolisi asettica, a differenza degli altri tessuti, dia luogo in un primo tempo ad aumento e successivamente a diminuzione della colesterina. Al contrario noi (2) in analoghe ricerche abbiamo potuto accertare che il fegato e il cervello di cane, in autolisi asettica, non solo mostrano un comportamento identico a quello della milza, ma di più l'aumento della colesterina nel primo momento è in essi più marcato che nella milza stessa. Questi risultati non sono del tutto favorevoli all'ipotesi che la milza, a preferenza degli altri organi, eserciti notevole influenza sulla formazione della colesterina e sul metabolismo dei grassi, ma al più possono dimostrare che in collaborazione con altri organi essa prenda parte a questa importante funzione.

Tuttavia però sono degne di rilievo le numerose ricerche che esistono in proposito e dalle quali risulta evidente che importanti rapporti esistono tra milza e ricambio dei grassi. Kusunoky (3) riscontrò un rapporto quasi costante tra contenuto in lipoidi del sangue e delle cellule lienali ed in base a questi risultati ammise che la milza debba essere considerata come l'organo regolatore del lipoidi. Eppinger (4) e King (5) trovarono aumentato il contenuto dei grassi e della colesterina nel sangue degli animali smilzati. Identici risultati furono ottenuti nei conigli da Soper (6) e nell'uomo più tardi da Medak, King e Pribram (7). Questi AA. costantemente riscontrarono nel sangue del-

(1) Arch. Intern. de Physiologie, 1921.
(2) Rendic. Accad. dei Lincei, vol. XXXI, 1922.
(3) Ziegler's Beiträge, 1914.
(4) Münchener mediz. Wochenschrift, 1913.
(5) Arch. of Intern. Med., 1914.
(6) Ziegler's Beiträge, 1915.
(7) Cit. da SCHIAVONE: *Fisiopatologia della milza*. Stab. Tip. « La Nuovissima ». Napoli 1923.

l'uomo un aumento marcato della colesterina dopo la splenectomia. Torri e Sotti (1) anch'essi riscontrarono un aumento persistente della colesterina del sangue negli animali smilzati. Recentissimamente Siegmund (2) avendo riscontrato, nel coniglio e nell'uomo dopo splenectomia, aumento della colesterina e dei lipoidi del sangue, ha ammesso che certamente la milza ha importanza notevole nel ricambio dei lipoidi.

Per quanto riguarda i rapporti tra milza e ricambio degli idrati di carbonio, le nostre conoscenze sono scarse ed incomplete. Secondo Lepine (3) nella milza esisterebbe un fermento glicolitico, che però altri AA. hanno messo in dubbio. Quarta (4), somministrando agli animali prima e dopo la splenectomia varie specie di zucchero e dosando lo zucchero eliminato per le urine, ha constatato che negli animali smilzati la tolleranza per gli idrati di carbonio è abbassata e che però torna ad elevarsi in seguito ad iniezioni di estratto splenico. Massaglia (5) inoltre ha osservato che la splenectomia dei cani aggrava notevolmente il lieve diabete, determinato da parziale asportazione del pancreas. E Richet (6), sottoponendo gli animali smilzati a pasti speciali, ammise che la milza eserciti un'influenza notevole nell'assimilazione degli idrati di carbonio. Recentemente Bierry, Rathéry e Levina (7), studiando il comportamento dello zucchero libero e proteico in animali sani e dopo asportazione della milza, hanno costantemente riscontrato come la splenectomia produca un aumento più o meno persistente dello zucchero libero e dello zucchero proteico. Da questi risultati gli AA. dedussero che la milza esercita un'influenza sull'equilibrio glicemico.

Per quanto riguarda il comportamento della milza sul ricambio delle sostanze azotate, le quali sono quelle che hanno rapporto più immediato con l'argomento che noi trattiamo, è opportuno rilevare che una grande importanza è stata data alla milza nei fenomeni legati alla digestione gastrica. Il complesso dei numerosi lavori, malgrado non manchino affermazioni in contrario (Schiff, Herzen) (8), ammette che la milza favorisce la digestione gastrica delle sostanze albuminose (Baccelli, Gallenga, Lo Monaco e Tarulli) (9) e che in seguito all'asportazione di essa (Tini e Betti) (10) si ha una notevole diminuzione del potere digerente dello stomaco, che è possibile far aumentare con la somministrazione di un infuso di milza congestionata.

Molto più intima appare la correlazione tra milza e formazione di acido urico. Verosimilmente l'attenzione degli studiosi è stata richiamata dal fatto

(1) *Ricerche sul contenuto colesterinico del sangue circolante in rapporto alla splenectomia.* Pisa, 1915, Stab. Tip. Ristri.
(2) Cit. da « Pathologica », 1922.
(3) Cit. da SCHIAVONE, l. c.
(4) Policlinico, 1909.
(5) Cit. da PENDE: *Endocrinologia.* Casa ed. Vallardi, 1923.
(6) Acad. des Sciences de Paris, 1923.
(7) C.-R. Soc. de Biologie, 1924.
(8-9-10) V. MARINO. Rend. Accad. R. Lincei, 1922.

che nelle leucemie si ha sempre un notevole aumento nell'eliminazione dell'acido urico parallelo all'ingrandirsi della milza e che d'altra parte sostanze adatte a produrre forti contrazioni della milza sono capaci di *influire* sull'eliminazione dell'acido urico. Spadaro e Catalano (1), studiando il comportamento dell'acido urico eliminato in relazione a parziali esportazioni della milza, conclusero che la milza fosse l'organo più importante, se non esclusivo, di formazione dell'acido urico nell'organismo.

Kraus (2), studiando nei cani il ricambio purinico prima e dopo la splenectomia, constatò una diminuzione del quantitativo delle purine.

E Lo Vaglio (3) in recenti ricerche, istituite allo scopo di studiare il comportamento delle purine del sangue in relazione alle glandole a secrezione interna, riscontrò che nei cani la splenectomia, dopo circa dieci giorni, produce un aumento sensibile delle purine del sangue.

Contro i risultati ottenuti dai suaccennati AA. stanno quelli di Mendel e Jakson (4), i quali in cani e gatti smilzati non trovarono nell'eliminazione dell'acido urico variazioni degne di nota e ritengono quindi che la milza non è l'organo principale in cui si forma l'acido urico.

Anche il Lo Monaco (5) constatò nell'uomo splenectomizzato che l'eliminazione di acido urico continua sempre e quindi ammise come molto attendibile che oltre alla milza la produzione dell'acido urico abbia luogo in altri organi.

Solo ulteriori ricerche dunque potranno dirci quale sia il valore da attribuirsi a questi risultati contradditorii nel processo di formazione dell'acido urico per effetto della milza.

Le osservazioni di Mendel e Gibson (6) e quelle di Lafayette, Mendel e Gibson (7), condotte su un piano di lavoro molto esteso, non permisero di mettere in evidenza particolari variazioni negli elementi costituitivi dell'urina, che si potessero riferire alle funzioni spleniche.

Invece degne di interesse appaiono le osservazioni di Umber (8) praticate su ammalati affetti da morbo di Banti e sottoposti all'asportazione della milza. Da queste ricerche è risultato che ancora dopo un mese circa dall'asportazione della milza, dell'azoto totale e delle sue frazioni si ha solo un aumento nell'eliminazione dell'urea. Invariati rimasero cloruri e fosfati.

Noël Paton (9), studiando nel cane smilzato il comportamento dell'eliminazione dell'azoto e del fosforo, non trovò alcuna differenza rispetto al normale, solo avrebbe osservato dopo il pasto una più rapida escrezione di acqua, che, secondo l'A., starebbe ad indicare un più rapido assorbimento.

---

(1) Clin. Medica Ital., 1906.
(2) Cit. da Schiavone, l. c.
(3) Riforma Medica, 1924.
(4) Americ. Journal of Physiol., 1901.
(5) Boll. Soc. Lancisiana Ospedali, Roma 1895
(6) Americ. Journ. of Phys., 1907.
(7) Ibidem, 1907.
(8) Zeit. für Klin. Medizin, 1904.
(9) Journ. of Physiol., 1900

Friedleben (1) avrebbe notato che l'asportazione della milza produce un aumento nell'escrezione dell'urea. Anche Nicolas e Dumoulin (2) ammettono che la splenectomia nei cani è seguita da aumento dell'urea.

Questi AA. inoltre hanno osservato un leggiero aumento del volume del l'urina e dei cloruri con diminuzione dei fosfati.

È da tenere presente inoltre che Gscheidlen (3) avendo constatato nella milza una quantità di urea maggiore che nel sangue, ammise che la milza sia il luogo principale di produzione dell'urea. Anche Grehant e Quinquànd (4) rinvennero maggiore quantità di urea nel sangue della vena splenica che in quello dell'arteria. Alcuni autori, studiando il comportamento della tossicità urinaria dopo la splenectomia, hanno riscontrato un aumento della quantità d'urina ed un aumento nell'eliminazione dell'indacano (Marcantonio (5), Bentivenga (6).

Precedentemente anche Mazzetti (7) in esperimenti condotti su soggetti con milza malata ed in cani splenectomizzati aveva riscontrato un persistente aumento nell'eliminazione dell'indacano ed attribuì alla milza un'influenza sui processi intestinali delle sostanze proteiche. Infine è da ricordare che la scuola di Asher (8), che allo studio della funzione della milza ha portato notevole contributo, in ricerche recenti ha riscontrato nei conigli smilzati non solo un aumento nella quantità di urina, ma anche nell'azoto totale e nell'NH_3 con essa eliminata. Noi (9) studiando gli effetti che la splenectomia produce nel ricambio intermedio, abbiamo potuto mettere in rilievo che nei cani smilzati si ha diminuzione del residuo secco e dell'azoto totale del sangue defibrinato, aumento dell'azoto residuo totale.

L'azoto ureico diminuisce notevolmente nei primi 30-45 giorni, poi tende a ritornare alla norma, mentre l'azoto degli amino-acidi e quello ammoniacale presentano un comportamento diverso, aumentano cioè in un primo tempo, diminuiscono poi fino a ritornare al limite quasi normale dopo molto tempo dalla splenectomia. Questi risultati mettono in evidenza l'importanza della milza, come organo regolatore del metabolismo generale proteico e ci portano ad ammettere che la funzione della milza non è sempre nè completamente vicariata.

Recentemente Delaunay (10), seguendo il comportamento della scissione delle proteine dei vari organi del cane, sottoposti all'autolisi a 38° per 24h, pervenne alla conclusione che il coefficiente di autoproteolisi e di aminoacidogenesi della milza è superiore a quello degli altri organi. Partendo da queste

(1) Cit. da Beaunis e Aducco. *Elementi di fisiologia umana.* Un. Tip.-Editrice, Torino.
(2) Journ. de Physiol. et de Pathol., giugno 1903.
(3-4) Cit. da Beaunis e Aducco, l. c.
(5) Clinica Medica, 1900.
(6) Lo Sperimentale, 1901.
(7) Annali di Chimica e Farmacia, 1891.
(8) Bioch. Zeitschr., 1922.
(9) Rend. Accad. R. Lincei, 1922.
(10) C.-R. Soc. de Biol., 1922.

osservazioni l'A. in collaborazione con Sérégé (1) s'indusse a precisare in quale misura allo stato fisiologico si esercita questo potere.

Gli AA. stabilirono il quantitativo di azoto solubile, contenuto sia nella milza che nel sangue venoso ed arterioso splenico di cani a digiuno ed in periodo di digestione di carne. Dai risultati ottenuti dedussero che la milza, come l'intestino non lascia passare nella circolazione che l'azoto profondamente scisso e che pertanto rappresenta un centro attivo di proteolisi e di aminoacidogenesi.

Da tutto quanto s'è detto, malgrado le poche ricerche, incomplete, emerge chiaro che alla milza debba attribuirsi un'azione molto attiva nel ricambio. Si tratta piuttosto di determinare quali siano le modificazioni che si producono nel metabolismo organico per effetto dell'asportazione della milza e dentro quali limiti esse siano vicariate dall'intervento più o meno rapido di altri organi.

In questi ultimi anni lo studio della fisiopatologia della milza per quanto riguarda la sua azione sul ricambio generale si è esteso ed intensificato.

Le osservazioni condotte in vario senso ed in varie direzioni mentre da una parte hanno confermato che la milza non debba ritenersi un organo indispensabile alla vita, hanno dimostrato che gli animali splenectomizzati non sono più adatti a trarre dagli alimenti lo stesso profitto degli animali normali. È merito di Richet (2) di avere richiamato l'attenzione su questo argomento dopo aver osservato che i cani smilzati per conservare costante il peso del corpo consumano una quantità di alimenti 1/3 superiore di quella precedente alla splenectomia. L'A. in base a questi dati, emise l'idea che la milza abbia grande importanza sull'assimilazione e sull'utilizzazione degli alimenti. È da notare però che questi risultati non trovano accordo in nostre numerose ricerche (3) perseguite durante molti anni allo scopo principale di accertare quali modificazioni di ricambio avvengano in seguito a splenectomia. In esse abbiamo potuto rilevare che i cani dopo smilzati non consumano quantità di cibo maggiore di prima e ch'essi in genere vanno soggetti ad un primo periodo di dimagramento ed a un successivo aumento di peso che arriva non solo a ristabilire ma anche a superare quello iniziale.

In coincidenza all'aumento del peso del corpo gli animali tendono ad accumulare grasso in tutte le parti del corpo.

È degno di rilievo il fatto, più volte da noi osservato, che negli animali smilzati in buone condizioni di nutrizione, improvvisamente sopravviene la morte, a volte senza causa apprezzabile, a volte preceduta da paralisi degli arti posteriori ed a volte anche di quelli anteriori.

---

(1) C.-R. Soc. de Biol., 1924.
(2) Journ. de Physiol., genn. 1912.
(3) Rend. Accad. R. Lincei, 1922.

Infine crediamo opportuno ricordare che osservazioni recenti di Marino e Ghiron (1) hanno meglio precisato il fatto che quando l'asportazione della milza viene praticata nei primi giorni della vita dell'animale 12-24-48 ore dopo la nascita, gli animali crescono deficienti, denutriti e pesano meno della metà dei controlli.

***

Come si vede dunque da tutto il complesso dei lavori finora eseguiti risultano solo indicazioni incomplete ed incerte sulle eventuali modificazioni di ricambio, che si producono nell'organismo animale per effetto della mancanza della milza. Abbiamo perciò creduto opportuno di istituire ricerche sistematiche allo scopo di precisare, per quanto è possibile, quale azione svolge la milza nell'equilibrio del ricambio organico.

Nelle presenti ricerche noi abbiamo studiato:

1) come si comporta il ricambio azotato negli animali smilzati;

2) dopo quanto tempo dalla splenectomia si manifestano le eventuali modificazioni di ricambio e se esse vadano diminuendo o accentuandosi a misura che aumenta il tempo dalla splenectomia.

Tecnica e materiale di ricerca. — Le nostre ricerche si riferiscono alle urine e alle feci.

Come animali di esperimento ci siamo serviti di cani di media taglia, giovani.

Prima di iniziare le ricerche i cani venivano tenuti in gabbia allo scopo di abituarli al nuovo regime di vita e di alimentazione.

Raggiunto l'equilibrio di peso, poichè nei primi giorni di prigionia si aveva sempre dimagramento e quando l'animale si era abituato all'alimentazione, costituita da una zuppa di pane e carne, cominciavamo a raccogliere, ogni 24 ore, sempre alla medesima ora, l'urina e le feci. Il pasto veniva pure somministrato sempre alla stessa ora.

Per la conservazione delle urine si aggiungeva della canfora.

Le fecce venivano sottoposte ai soliti procedimenti per la determinazione del residuo secco e dell'azoto totale.

Nelle urine si determinavano: l'azoto totale, l'azoto ammoniacale, l'azoto aminico e l'urea.

In genere i cani si mantenevano per circa 10 giorni nelle condizioni suaccennate per il ricambio allo stato normale e quindi si praticava l'asportazione della milza.

Metodi di ricerca. — L'azoto totale, tanto delle urine che delle fecce, si determinava col metodo di Kyeldahl.

Per la determinazione dell'azoto ureico abbiamo scelto il metodo all'ipobromito, tenendo conto di tutti gli accorgimenti di tecnica, per ridurre al minimo gli errori del metodo.

(1) In corso di pubblicazione.

Il metodo all'ureasi, dopo qualche saggio preliminare, abbiamo dovuto abbandonarlo e ciò perchè, pur essendo il metodo di facile maneggio ed alla portata di tutti, spesso dà degli scarti così che fra due determinazioni dello stesso liquido, messo nelle stesse condizioni, esistono differenze non lievi.

Per la determinazione degli amino-acidi abbiamo adoperato il metodo del Sörensen, curando di allontanare l'NH_3 in modo di poterla raccogliere in recipienti, contenenti soluzioni titolate di acido cloridrico e di dosarla. Il procedimento seguito nelle linee generali è il seguente:

A 50 cc. di urina si aggiungono gr. due di cloruro di bario, cc. uno di fenolftaleina e soluzione satura di idrato di bario fino a colorazione intensamente rossa; quindi con acqua distillata si porta a cc. 100, si agita e dopo circa un 1/4 si filtra. Cc. 80 del filtrato, corrispondenti a 40 cc. di urina, vengono sottoposti ad una forte corrente d'aria libera di NH_3 e di CO_2 allo scopo di allontanare l'NH_3, che per essere dosata si raccoglie in soluzione titolata di acido.

Dopochè tutta l'NH_3, si è allontanata, il liquido in esame, reso leggermente acido con l'aggiunta di HCl normale, viene sottoposto a nuova corrente d'aria per liberarlo da tutto l'acido carbonico. Quindi filtrato e neutralizzato perfettamente è pronto per essere dosato. Si aggiungono cc. 20 di formolo neutralizzato in presenza di fenolftaleina e dalla quantità di soluzione decinormale di NaOH necessaria a riportare a neutralizzazione completa il liquido, che per aggiunta del formolo è diventato acido, si desume indirettamente la quantità di azoto aminico contenuto nel liquido in esame.

È opportuno ricordare che nel momento del dosaggio si può aggiungere soda titolata oltre la neutralizzazione del liquido in esame fino a colorazione fortemente rosea, paragonabile ad una tinta campione, ottenuta aggiungendo soda titolata ad una data quantità di acqua distillata, bollita e formolo secondo le modalità suaccennate.

Naturalmente nel calcolo si dovrà tenere conto della quantità di soda adoperata sottraendola da quella occorrente per ottenere la colorazione voluta del liquido in esame.

Nelle determinazioni degli amino-acidi, aventi lo scopo di ottenere valori comparativi sia il liquido in esame come il formolo possono ritenersi neutri quando in presenza di fenolftaleina per aggiunta di soluzione di idrato sodico si ha comparsa di una tinta leggermente rosea, che scompare alla prima goccia di acido cloridrico N./10.

Per la determinazione dell'NH_3, oltre al procedimento suaccennato abbiamo adoperato altri metodi in uso con risultati identici.

Risultati.

I risultati sono riuniti nelle tabelle seguenti, insieme con i dati principali, che si riferiscono a ciascun animale.

Ciascuna tabella corrisponde ad un determinato periodo di esperimento.

TABELLA N. 1. — *Cane A.*, peso Kg. 8.700. Alimentazione: gr. 300 di pane e gr. 100 di carne, equivalente a gr. 5.8 di azoto.

Giorni di esperimento	Peso kg.	Urina						Fecce		Azoto ingerito nelle 24 ore gr.	Azoto elimin. nelle 24 ore gr.	Bilancio
		Quantità cc.	Azoto					Quantità gr.	N. totale			
			N. totale	N. ureico	Urea	N. (NH_3)	N. aminico					
1	8.500	490	3.711	2.05	4.394	0.584	0.539	12	0.540	5 8	4.251	+ 1 549
2		655	4.462	2 83	6.070	0.864	0.747	10	0.408	»	4.860	+ 0.940
3	8.400	535	3.571	2.56	5.500	0.542	0.451	8	0.832	»	4.403	+ 1.397
4		630	4.080	2.83	6.070	0.521	0.678	9	0.527	»	4.607	+ 1.193
5	8.400	580	3.176	2.75	5.900	0.200	0.220	14	0.685	»	3.861	+ 1.939
6		580	3.798	2.56	5.500	0.650	0.506	12	0.587	»	4.385	+ 1.415
7	8.150	690	4.729	2.83	6.070	0.619	0.702	21	1.028	»	5.757	+ 0.043
8	8.200	530	3.992	2.94	6.193	0.542	0.382	12	0.587	»	4.579	+ 1.221
Media giorn.		586	3.942	2.668	5.724	0.565	0.525	12.25	0.649	5.8	4.580	+ 1.220

Quoziente di utilizzazione intestinale: 0.88.
Coefficiente azoturico: 0.67.

TABELLA N. 2. — *Cane A.* Quindici giorni dopo la splenectomia. Alimentazione: gr. 300 di pane e gr. 100 di carne, equivalente a gr. 5.8 di azoto.

Giorni di esperimento	Peso kg.	Urina						Fecce		Azoto ingerito nelle 24 ore gr.	Azoto elimin. nelle 24 ore gr.	Bilancio
		Quantità cc.	Azoto					Quantità gr.	N. totale			
			N. totale	N. ureico	Urea	N. (NH_3)	N. aminico					
1	7.800	600	4.821	4.129	8.85	0.42	0.144	16	0.643	5.8	5.464	+ 0.336
2		630	5.609	4.703	10.08	0.36	0.194	14	0.563	»	6.172	— 0.372
3	7.700	700	4.786	4.180	8.96	0.25	0.240	10	0.462	»	5.248	+ 0.552
4		750	3.740	3.359	7.20	0.19	0.173	24	1.109	»	4.849	+ 0.951
5	7.600	600	5.250	4.302	9.22	0.47	0.450	20	0.924	»	6.174	— 0.374
6		495	4.250	3.625	7.77	0.28	0.140	24	0.931	»	5.181	+ 0.719
7	7.500	630	5.250	3.765	8.07	0.31	0.053	19	0.737	»	5.987	— 0.187
8	7.500	620	4.980	3.704	7.94	0.73	0.042	22	0.924	»	5.904	— 0.104
Media giorn.		628	4.835	3.97	8.51	0.376	0.179	18.61	0.799	5.8	5.622	+ 0.178

Quoziente di utilizzazione intestinale: 0.86.
Coefficiente azoturico: 0.82.

TABELLA N. 3. — *Cane A.* Un mese dopo la splenectomia. Alimentazione: gr. 300 di pane e gr. 100 di carne, equivalente a gr. 5.8 di azoto.

Giorni di Esperimento	Peso kg.	Urina						Fecce		Azoto ingerito nelle 24 ore gr.	Azoto elimin. nelle 24 ore gr.	Bilancio
		Quantità cc.	Azoto					Quantità gr.	N. totale			
			N. totale	N. ureico	Urea	N. (NH_3)	N. aminico					
1	7.500	560	4.64	4.15	8·90	0.42	0.05	28	1.054	5.8	5.694	+ 0.106
2		530	5.23	4.17	8.96	0.51	0.05	36	1.360	»	6.590	— 0.790
3	7.400	720	4.60	3.81	8.19	0.41	0.05	26	0.850	»	5.450	+ 0.350
4	7.500	650	4.90	3.79	8.14	0.42	0.06	34	1.310	»	6.210	— 0.410
5	7.500	630	5.14	4.70	10.08	0.32	0.11	36	1.360	»	6.500	— 0.700
Media giorn.		618	4.90	4.124	8.854	0.416	0.064	32	1.186	5.8	6.088	— 0.459

Quoziente di utilizzazione intestinale: 0.79.
Coefficiente azoturico: 0.84.

TABELLA N. 4. — *Cane A.* Cinque mesi dopo la splenectomia. Alimentazione: gr. 300 di pane e gr. 100 di carne, equivalente a gr. 5.8 di azoto.

Giorni di esperimento	Peso kg.	Urina						Fecce		Azoto ingerito nelle 24 ore gr.	Azoto elimin. nelle 24 ore gr.	Bilancio
		Quantità cc.	Azoto					Quantità gr.	N. totale			
			N. totale	N. ureico	Urea	N. (NH_3)	N. aminico					
1	9.100	690	3.96	3.658	7.84	0.182	0.15	17	0.63	5.8	4.59	+ 1.21
2	9.100	740	3.93	3.634	7.79	0.180	0.13	22	1.12	»	5.05	+ 0.75
3	9.100	550	4.27	4.036	8.65	0.150	0.10	22	0.98	»	5.25	+ 0.55
4	9.050	550	4.02	3.616	7.75	0.230	0.14	25	1.20	»	5.22	+ 0.58
5	9.050	600	4.24	3.569	7.65	0.410	0.23	26	1.20	»	5.44	+ 0.36
6	9.050	690	3.96	3.499	7.50	0.250	0.12	25	1.16	»	5.12	+ 0.68
Media giorn.		636	4.06	3.668	7.862	0.233	0.146	22.82	1.048	5.8	5.10	+ 0.69

Quoziente di utilizzazione intestinale: 0.85.
Coefficiente azoturico: 0.89.

***

Esaminando i varii risultati ottenuti e riassunti nelle tabelle che precedono, notiamo che il cane, quindici giorni dopo la splenectomia, elimina una quantità di azoto totale molto superiore a quello precedente alla splenectomia, restando però sempre in bilancio di azoto positivo.

Il peso del corpo dell'animale diminuisce in otto giorni di 300 grammi.

Se paragoniamo i singoli valori ottenuti prima della splenectomia e 15 giorni dopo risulta:

1° Aumento della quantità media giornaliera dell'urina, aumento del l'azoto totale e dell'urea che con essa si eliminano.

2° Diminuzione piuttosto marcata, dell'azoto aminico e dell'azoto ammoniacale.

3° Aumento della quantità delle fecce eliminate ed aumento dell'azoto totale in esse contenuto.

***

Allo scopo di potere meglio precisare il significato delle singole variazioni, ottenute nel ricambio azotato, successivo allo smilzamento, abbiamo creduto opportuno di dedurre dai risultati ottenuti i rapporti che più ci possono interessare, e cioè:

1° il quoziente di utilizzazione intestinale indicato dalla formula

$$U = \frac{N - n}{N}$$

in cui N è la quantità di azoto ingerito ed n è l'azoto eliminato colle fecce. Le variazioni di questo coefficiente stanno ad indicare la maggiore o minore utilizzazione intestinale delle sostanze proteiche ingerite.

2° il coefficiente azoturico dato dalla formula $K = \frac{N\,U}{N\,T}$ in cui U rappresenta l'azoto dell'urea e T l'azoto totale.

Con le variazioni di questo coefficiente si ritiene stiano, in parte, in rapporto i processi di scissione delle sostanze proteiche e la diversa attività dei processi di sintesi.

Dalla media giornaliera dei risultati abbiamo ottenuto i seguenti rapporti:

a) Prima della splenectomia:

Coefficiente di utilizzazione intestinale U-0,88

Coefficiente azoturico K-0,67

b) Quindici giorni dopo la splenectomia:

Coefficiente di utilizzazione intestinale U-0,86

Coefficiente azoturico K-0,82

Dalle variazioni ottenute nei coefficienti suindicati si deduce che la splenectomia fa diminuire da una parte l'utilizzazione intestinale delle sostanze azotate e dell'altra che il ritmo dei processi di sintesi, che si svolgono nell'organismo per la formazione dell'urea è diventato più attivo.

Considerando i risultati ottenuti dopo un mese dalla splenectomia e che sono riassunti nella tabella III, troviamo che tutti i valori sono notevolmente

modificati rispetto al periodo precedente. Sono aumentati l'azoto totale e l'urea, notevolmente diminuito l'N. aminico.

L'azoto ammoniacale è di poco aumentato.

Notevole rispetto al periodo precedente è la quantità delle fecce e dell'azoto con esso eliminato.

Per quel che riguarda il comportamento dei coefficienti si nota una diminuzione ancora più marcata del quoziente di utilizzazione intestinale ed un aumento del coefficiente azoturico.

In complesso il ricambio si presenta più attivo con aumento notevole dei processi ossidativi a cui si associa una diminuzione più marcata del potere di assimilazione per cui l'animale si viene a trovare in deficit di azoto.

Da tutto ciò è facile dedurre come la presenza della milza nell'organismo eserciti una funzione rallentatrice del ricambio, e giovi a regolare l'assimilazione e la utilizzazione delle sostanze proteiche.

In seguito a questo periodo di esperimento il cane si lascia in libertà mantenendolo alla stessa dieta. Si constata che durante i mesi successivi aumenta di peso restando sempre in buone condizioni. Si riprende in esperimento dopo 5 mesi dallo smilzamento, seguendo le stesse modalità suindicate.

I risultati sono raccolti nella Tab. IV. In essa troviamo che l'azoto totale è diminuito rispetto ai periodi precedenti ritornando quasi al normale, mentre l'urea persiste aumentata sebbene diminuita rispetto ai due periodi precedenti (Tab. II; Tab. III). L'azoto ammoniacale persiste sempre diminuito sia in paragone a quello dello stesso animale prima dello smilzamento che ai due periodi successivi allo smilzamento (Tab. II; Tab. III).

L'azoto aminico è nettamente aumentato ma si mantiene sempre ad un livello molto inferiore a quello dell'animale sano.

La quantità delle fecce è diminuita rispetto al periodo precedente (Tabella III), ma resta sempre in quantità maggiore rispetto all'animale sano ed al periodo iniziale (Tab. I; Tab. II); un comportamento analogo segue l'azoto eliminato con le fecce.

Dei varii rapporti presi in esame il quoziente di utilizzazione intestinale è nuovamente aumentato riportandosi quasi al valore normale; il coefficiente azoturico invece persiste aumentato.

***

Da tutto quanto è esposto sopra risulta che l'asportazione della milza induce nel metabolismo azotato delle modificazioni piuttosto marcate, le quali iniziandosi già dopo pochi giorni, diventano cospicue un mese dopo lo smilzamento.

Queste modificazioni tendono a diminuire dopo molto tempo dallo smilzamento (5 mesi) fino a riportare l'azoto totale quasi al normale, mentre però nelle varie frazioni di azoto persistono variazioni dal normale più o meno accentuate.

Comunque però i dati raccolti ci permettono di potere ammettere che negli animali, dopo l'asportazione della milza, entrano in giuoco altri organi a vica-

riare gradatamente le funzioni, ma influendo solo in parte nelle modificazioni del ricambio prodotto dalla mancanza della milza.

TABELLA N. 1. — *Cane B.* Prima della splenectomia. Peso: Kg. 10.500. Alimentazione: gr. 300 di pane e gr. 100 di carne, equivalente a gr. 5.8 di azoto.

Giorni di esperimento	Peso kg.	Urina						Fecce		Azoto ingerito nelle 24 ore gr.	Azoto elimin. nelle 24 ore gr.	Bilancio
		Quantità cc.	Azoto					Quantità gr.	N. totale			
			N. totale	N. ureico	Urea	N. (NH_3)	N. amminico					
1	10.500	710	4.32	3.33	7.14	0.64	0.25	14	0.33	5.8	4.65	+ 1.15
2	10.500	640	4.56	3.82	8.19	0.40	0.32	23	0.74	»	5.20	+ 0.60
3	10.500	810	4.13	3.06	6.57	0.52	0.37	24	0.84	»	4.97	+ 0.82
4	10.500	800	4.91	3.82	8.19	0.68	0.36	22	0.88	»	5.79	+ 0.01
5	10.500	840	4.38	3.47	7.45	0.58	0.29	25	0.96	»	5.34	+ 0.46
6	10.500	680	4.41	3.67	7.88	0.42	0.31	20	0.87	»	5.29	+ 0.52
7	10.500	560	3.97	3.09	6.64	0.29	0.24	25	0.85	»	4.82	+ 0.98
8	10.500	480	4.19	3.22	6.91	0.54	0.37	15	0.52	»	4.71	+ 1.09
Media giorn.		690	4.318	3.372	7.38	0.508	0.313	21	0.748	5.8	5.106	+ 0.694

Quoziente di utilizzazione intestinale: 0.87.
Coefficiente azoturico: 0.77.

TABELLA N. 2. — *Cane B.* Sei giorni dopo la spenectomia. Alimentazione: gr. 300 di pane e gr. 100 di carne, equivalente a gr. 5.8 di azoto.

Giorni di esperimento	Peso kg.	Urina						Fecce		Azoto ingerito nelle 24 ore gr.	Azoto elimin. nelle 24 ore gr.	Bilancio
		Quantità cc.	Azoto					Quantità gr.	N. totale			
			N. totale	N. ureico	Urea	N. (NH_3)	N. amminico					
1	9.900	380	4.27	4 04	8.66	0.26	0.09	15	0.543	5.8	4.793	+ 1.007
2		660	5.72	4.216	9.25	0.28	0.16	10	0.582	»	6.302	— 0.502
3	9.900	640	5.98	4.773	10.658	0.22	0.19	12	0.675	»	6.655	— 0.855
4		470	6.02	5.720	12.259	0.28	0.12	35	0.656	»	6.676	— 0.876
5	9.700	450	6.33	5.069	10.865	0.14	0.14	35	0.656	»	6.986	— 1.186
6	9.600	360	5.01	4.088	8.762	0.25	0.21	20	0.580	»	5.590	+ 0.21
7		430	5.12	3.767	8 075	0.39	0.17	24	0.630	»	5.750	+ 0.05
8	9.700	520	5.22	4.202	9.22	0.42	0 21	19	0.534	»	5.754	+ 0.046
Media giorn.		488.75	5.458	4.481	9.731	0.28	0.16	21.25	0.607	5.8	6.066	— 0.266

Quoziente di utilizzazione intestinale: 0.89.
Coefficiente azoturico: 0.82.

TABELLA N. 3. — *Cane B.* Quindici giorni dopo la splenectomia. Alimentazione: gr. 300 di pane e gr. 100 di carne, equivalente a gr. 5.8 di azoto.

Giorni di esperimento	Peso kg	Urina						Fecce		Azoto introd. nelle 24 ore gr.	Azoto elimin. nelle 24 ore gr.	Bilancio
		Quantità cc.	Azoto					Quantità gr.	N. totale			
			N. totale	N. ureico	Urea	N. (NH_3)	N. aminico					
1	9.600	528	5.02	4.82	10.34	0.18	0.09	25	1.04	5.8	6.06	— 0.26
2		497	4.91	4.40	9.44	0.41	0.15	21	0.90	»	5.81	— 0.01
3	9.700	677	5.25	4.81	10.31	0.20	0.23	21	0.73	»	5.98	— 0.18
4		521	6.00	5.26	11.28	0.27	0.19	22	0.69	»	6.69	— 0.89
5	9.700	530	5.32	4.34	9.32	0.31	0.14	22	0.80	»	6.12	— 0.32
6		577	4.98	3.84	8.24	0.43	0.26	23	0.80	»	5.78	+ 0.02
Media giorn.		555	5.24	4 57	9.81	0 30	0.17	22.2	0.826	5.8	6.07	— 0.27

Quoziente di utilizzazione intestinale: 0.85.
Coefficiente azoturico: 0.87.

Anzitutto è da notare che in questo caso abbiamo creduto opportuno di raccogliere i dati relativi al ricambio pochi giorni dopo lo smilzamento e ciò allo scopo di indagare gli effetti immediati alla mancanza della milza prima ancora che possano avvenire fenomeni di adattamento o meglio di compenso da parte di altri organi.

I dati di queste ricerche, che durarono otto giorni, sono raccolti nella tabella II.

Paragonando questi dati con quelli ottenuti nello stesso animale prima dello smilzamento (Tab. I), notiamo:

1) Diminuita la quantità media giornaliera dell'orina.

2) Aumentati l'azoto totale e l'urea dell'urina, diminuiti l'azoto ammoniacale e l'azoto aminico.

3) Invariata o quasi la quantità delle fecce, diminuito invece l'azoto con esse eliminato.

In complesso l'azoto totale eliminato nella media giornaliera è maggiore di quello ingerito e si ha perciò un bilancio in deficit. È da notare però che nei singoli giorni il comportamento del bilancio è vario, essendo, a volte, positivo, ed, a volte, negativo.

Il peso del corpo dell'animale è diminuito nei giorni di esperimento di gr. 500, mentre era rimasto costante prima della splenectomia.

Per quanto riguarda i coefficienti presi in esame, troviamo aumentati tanto il coefficiente di utilizzazione intestinale, quanto quello azoturico.

Nella tabella III sono raccolti i valori ottenuti 15 giorni dopo lo smilzamento. Paragonando con i dati precedenti, notiamo che l'urina aumentata è sempre in quantità inferiore a quella emessa dall'animale prima della splenectomia, che l'azoto totale delle urine e le sue frazioni non hanno subìto variazioni, degne di nota. La quantità delle fecce è invece di poco aumentata, ed aumentato è anche l'azoto con esse eliminato. Per i coefficienti troviamo ancora aumentato il coefficiente azoturico, diminuto invece il coefficiente di utilizzazione intestinale; quest'ultimo in relazione al maggior quantitativo di azoto eliminato con le fecce.

Riepilogando dobbiamo mettere in rilievo che le modificazioni di ricambio iniziatesi nei primi giorni dopo lo smilzamento, sono continuate nel 2° periodo dell'esperimento con un comportamento pressochè analogo a quanto è avvenuto nel cane precedente.

Le fecce ed il loro azoto, che, in un primo momento, non subirono variazioni, in seguito aumentarono diminuendo il coefficiente di utilizzazione intestinale, come nel caso precedente.

TABELLA N. 1. — *Cane C.* Prima della splenectomia. Alimentazione: gr. 300 di pane e gr. 100 di carne, equivalente a gr. 5.8 di azoto.

Giorni di esperimento	Peso kg.	Urina						Fecce		Azoto introd. nelle 24 ore gr.	Azoto elimin. nelle 24 ore gr.	Bilancio
		Quantità cc.	Azoto					Quantità gr.	N. totale			
			N. totale	N. ureico	Urea	N. (NH_3)	N. aminico					
1	8.900	570	5.273	4.66	8.00	0.32	0.13	19	0.28	5.8	5.553	+ 0.27
2		460	4.628	3.57	7.66	0.42	0.22	18	0.31	»	4.938	+ 0.862
3	8.900	670	4.85	3.80	8.15	0.46	0.40	18	0.31	»	5.16	+ 0.64
4		370	4.44	3.57	7.66	0.38	0.11	15	0.26	»	4.70	+ 1.10
5	9.000	390	4.07	3.26	7.00	0.36	0.40	15	0.26	»	4.33	+ 1.47
6		760	6.80	4.94	10.60	0.33	0.32	12	0.42	»	7.22	— 1.42
7		700	4.46	3.71	7.95	0.34	0.36	7	0.36	»	4 82	+ 0.98
8	9.000	500	4.71	3.80	8.15	0 55	0.25	19	0.97	»	5.68	+ 0.12
Media giorn.		527.5	4.90	3.91	8.40	0.395	0.273	15 36	0.396	5 8	5.30	+ 0.50

Quoziente di utilizzazione intestinale: 0.93.
Coefficiente azoturico: 0.79.

TABELLA N. 2. — *Cane C.* Cinque giorni dopo la splenectomia. Alimentazione: gr. 300 di pane e gr. 100 di carne, equivalente a gr. 5.8 di azoto.

Giorni di esperimento	Peso kg.	Urina						Fecce		Azoto introd. nelle 24 ore gr.	Azoto elimin. nelle 24 ore gr.	Bilancio
		Quantità cc.	Azoto					Quantità gr.	N. totale			
			N. totale	N. ureico	Urea	N. (NH_3)	N. aminico					
1	8.400	260	3 843	3.648	7.82	0.13	0.067	22	0.89	5.8	4.733	+ 1.067
2		460	5.771	5.45	11.70	0.13	0.15	18	0.78	»	6.551	— 0.751
3	8.400	500	5.026	4.89	10.5	0.134	0.05	18	0.84	»	5.866	— 0.066
4		510	3.456	3.17	6.8	0.171	0.12	10	0.45	»	3.906	+ 1.894
5	8.200	555	5.221	4.945	10.6	0.182	0.063	10	0.48	»	5.701	+ 0.099
6		270	4.66	4.293	9.2	0.281	0.018	20	0.53	»	5.19	+ 0.71
7	8.000	360	4.83	4.43	9.5	0.165	0.073	20	0.70	»	5.53	+ 0.27
8	8.000	450	4.19	3.96	8.5	0.105	0.127	13	0.46	»	4.65	+ 1.15
Media giorn.		424	4.624	4.348	9.03	0.162	0.083	16.37	0.64	5.8	5.265	+ 0.546

Quoziente di utilizzazione intestinale: 0.88.
Coefficiente azoturico: 0.94.

TABELLA N. 3. — *Cane C.* 40 giorni dopo la splenectomia. Alimentazione: gr. 300 di pane e gr. 100 di carne, equivalente a gr. 5.8 di azoto.

Giorni di esperimento	Peso kg.	Urina						Fecce		Azoto introd. nelle 24 ore gr.	Azoto elimin. nelle 24 ore gr.	Bilancio
		Quantità cc.	Azoto					Quantità gr.	N. totale			
			N. totale	N. ureico	Urea	N. (NH_3)	N. aminico					
1	7.500	315	5.42	4.689	10.05	0.168	0.035	15	0.594	5.8	6.014	— 0.214
2	7.500	440	5.16	4.208	9.02	0.081	0.132	15	0.577	»	5.737	+ 0.063
3	7.600	350	5.16	4.796	10.28	0.099	0.100	16	0.615	»	5.775	+ 0.025
4	7.600	360	6.07	4.824	10.34	0.187	0.092	14	0.539	»	6.609	— 0.809
5	7.550	710	5.67	4.796	10.28	0.236	0.089	16	C.634	»	6.304	— 0.504
6	7.650	560	5.02	4.824	10.34	0.103	0.103	15	0.580	»	5.600	+ 0.200
Media giorn.		455.8	5.41	4.689	10.05	0.145	0.088	15.16	0.589	5.8	5.999	— 0.199

Quoziente di utilizzazione intestinale: 0.89.
Coefficiente azoturico: 0.86.

L'animale è stato rimesso a ricambio solo dopi 5 giorni dallo smilzamento e più tardi dopo 40 giorni.

I dati raccolti sono riassunti nelle tre tabelle, che precedono. Dal confronto di essi nel primo periodo d'esperimento, cinque giorni dopo la splenectomia, emerge che:

1) la quantità di urina è diminuita e anche l'azoto totale con essa eliminato;

2) l'urea è aumentata, diminuiti sono invece l'N. ammoniacale e più specialmente quello aminico;

3) le fecce sono appena aumentate, aumentato in forte quantità è invece l'azoto in esse contenuto.

Si noti che durante l'esperimento il bilancio dell'azoto è sempre positivo nella stessa quantità delle condizioni normali, tuttavia il peso del corpo dell'animale in otto giorni è diminuito di gr. 400 di peso.

Per quanto riguarda i coefficienti in esame notiamo:

a) diminuzione del quoziente di utilizzazione intestinale;

b) aumento del coefficiente azoturico.

Nel secondo periodo (40 giorni dopo lo smilzamento, Tab. III) troviamo quasi invariata la quantità dell'urina, marcate modificazioni invece a carico degli altri valori e cioè: l'azoto totale aumentato fino a superare quello iniziale; l'urea ancora aumentata, l'N ammoniacale ed aminico invece quasi invariáti, rispetto al periodo precedente.

La quantità media delle fecce è come nelle condizioni normali, ma l'azoto eliminato con esse è sempre aumentato rispetto al periodo iniziale.

Durante questo periodo si ha nei singoli giorni il bilancio ora positivo, ora negativo; nella media giornaliera risulta negativo, tuttavia il cane è aumentato di gr. 150 di peso. Per quanto riguarda i coefficienti, il quoziente di utilizzazione intestinale si mantiene quasi invariato, mentre è di nuovo diminuito il coefficiente azoturico, restando però sempre al disopra di quello iniziale.

In complesso, salvo piccole variazioni, il ricambio azotato, anche in questo caso, ha un comportamēnto analogo ai precedenti. Si conferma altresì che, già dopo pochi giorni dalla splenectomia, cominciano le modificazioni di ricambio, che vanno mano mano accentuandosi, finchè, dopo molto tempo dalla splenectomia, cominciano a regredire avvicinandosi alle condizioni normali.

Un fatto degno di nota e che abbiamo sempre riconfermato è il comportamento del quoziente di utilizzazione intestinale, dal quale risulta chiaramente che l'influenza della milza si esercita in modo preponderante sull'assimilazione e sulla utilizzazione delle sostanze proteiche. Inoltre l'aumento costante in misura più o meno cospicua dell'urea e le diminuzioni sia dell'N ammoniacale che di quello aminico, fa pensare ad una maggiore attività dei processi ossidativi e conseguentemente che la milza nell'organismo esercitando una funzione rallentatrice del ricambio, contribuisce, in collaborazione con altri organi, a regolare il bilancio materiale.

***

Una ricerca complementare, che abbiamo creduto opportuno di eseguire, è quella di studiare l'azione degli estratti splenici negli animali smilzati e ciò allo scopo di vedere se era possibile influire come e quanto nelle modificazioni del ricambio.

Per le preparazioni degli estratti ci siamo serviti di milze di cane, seguendo un procedimento in parte analogo a quello per la preparazione dell'insulina.

Gli animali, dei quali abbiamo parlato precedentemente, sono stati sottoposti per giorni 10 ad iniezioni giornaliere di cc. due dell'estratto ottenuto, equivalente a due grammi di organo. Ci limitiamo, per ora, a dare un riassunto dei risultati ottenuti. Questi risultati ci mostrano che gli estratti di milza svolgono un'azione modificatrice delle perturbazioni di ricambio avvenute per effetti dell'asportazione della milza, nel senso che l'azoto totale e l'urea dell'urina diminuiscono fino a riportarsi quasi ai valori normali.

L'azoto ammoniacale ed aminico invece risentono meno dell'azione degli estratti, restando sempre ad un tasso, molto inferiore a quello normale.

La quantità delle fecce subisce delle variazioni, ma resta sempre in quantità maggiore della media emessa in condizioni normali, l'azoto in essa contenuto si discosta poco dal normale. I coefficienti, di cui ci siamo interessati nelle precedenti ricerche, specie quello di utilizzazione intestinale, sono ritornati ai valori normali, o quasi.

Per completare diremo che anche il peso del corpo dell'animale, durante il periodo dell'esperimento, è aumentato.

Dal complesso dei risultati, sommariamente esposti, si deduce l'influenza benefica degli estratti di milza sugli animali smilzati, azione che sopratutto si è manifestata preponderante sul potere di assorbimento ed utilizzazione delle sostanze ingerite.

Noi desideriamo ritornare ampiamente sull'argomento, se le nuove esperienze in corso confermeranno quanto è stato precedentemente esposto.

CONCLUSIONI E CONSIDERAZIONI.

Anzitutto è da mettere in rilievo che le nostre esperienze furono condotte su sei cani, dei quali soltanto tre resistettero, a lungo, dopo la splenectomia. Gli altri in breve tempo andarono soggetti a denutrizione così marcata, da impedirci di continuare l'esperimento; un animale è venuto a morte.

Nei tre cani, studiati a lungo, sono stati messi in rilievo particolari, degni di nota, che riassumiamo nei punti principali e cioè:

1) comportamento vario della quantità di urina, aumento in un cane, diminuzione negli altri due;

2) aumento dell'azoto totale dell'urina più o meno cospicuo dopo i primi giorni dalla splenectomia. Questo aumento è persistente e solo dopo molto tempo comincia a diminuire fino a ridurre il quantitativo dell'azoto urinario di poco superiore a quello dell'animale prima della splenectomia;

3) la quantità dell'urea nei cani smilzati è costantemente aumentata;

4) l'azoto ammoniacale ed aminico sono invece costantemente eliminati in quantità molto inferiore al normale;

5) la quantità delle fecce emesse in due casi non presenta variazioni, degne di nota, in un caso è fortemente aumentata. L'azoto con esse eliminato è sempre aumentato, solo in un caso si nota una leggiera diminuizione dopo pochi giorni dalla splenectomia;

6) il quoziente di utilizzazione intestinale è costantemente diminuito, solo dopo molto tempo dalla splenectomia tende a ritornare verso il normale;

7) il coefficiente azoturico è costantemente aumentato.

I risultati suesposti si presentano in misura più o meno accentuata negli animali sottoposti a ricambio fino a circa due mesi dopo la splenectomia, in seguito le modificazioni di ricambio suaccennate però vanno diminuendo di intensità e nell'animale, sottoposto a ricambio dopo cinque mesi dallo smilzamento, troviamo che i valori tanto dell'azoto totale urinario, che delle sue varie frazioni tendono avvicinarsi al normale. Persistono invece l'aumento delle fecce e dell'azoto in esse contenuto.

Il risultato più interessante delle suaccennate ricerche, da mettere in particolare rilievo, riguarda la eliminazione dell'urea ed il suo aumento contemporaneo alla diminuzione degli amino-acidi e dell'ammoniaca.

Com'è noto, alla genesi dell'urea concorrono i prodotti azotati, provenienti dalla scomposizione dell'albumina. Tra questi sono in massima parte segnalati amino-acidi ed ammoniaca, che pervenendo al fegato, quivi, attraverso processi, in cui entrano fatti sintetici si trasformano in urea. Non tutti gli amino-acidi, nè tutta l'ammoniaca si trasformano in urea; una certa quantità di queste sostanze, sfuggendo ai processi ossidativi, infatti, passa nelle urine.

Ora se teniamo conto di questo meccanismo di elaborazione del ricambio proteico (si noti che allo stato attuale delle nostre conoscenze, esso sembrerebbe il più verosimile, pur ammettendo che altri organi, interessati al metabolismo dei proteici possano entrare nella formazione dell'urea), l'aumentata eliminazione dell'urea, che costantemente, almeno in un primo tempo, si dimostra negli animali smilzati, con contemporanea riduzione degli amino-acidi e dell'ammoniaca, nell'urina, si potrebbe pensare alla possibilità che i processi sintetici nell'organismo in genere e nel fegato in particolare, diventino, dopo la splenectomia, più attivi, dando luogo a maggiore formazione di urea con conseguente riduzione degli amino-acidi e dell'ammoniaca.

A che cosa si deve attribuire questa aumentata attività dei processi sintetici del ricambio intermedio? Senz'altro si può escludere l'influenza del

trauma operatorio, non soltanto perchè le modificazioni del ricambio persistono molto tempo dopo la splenectomia, ma anche perchè, in ricerche analoghe sul ricambio proteico il solo trauma operatorio non determina alcuna modificazione, paragonabile con quelle da noi registrate.

D'altra parte non si può invocare una possibile aumentata attività della cellula epatica, conseguente a modificazioni circolatorie del fegato, apportate dall'asportazione della milza, perchè, in questo caso, le variazioni di ricambio dovrebbero essere limitate a pochi giorni fino a quando cioè si ristabilisce il normale andamento dell'attività circolatoria.

In base a queste considerazioni e tenendo conto dei risultati delle nostre ricerche, a noi sembra invece giustificata l'idea che le modificazioni di ricambio, connesse con lo smilzamento, siano da attribuirsi alla mancanza della milza.

Queste modificazioni debbono essere considerate come l'esponente di una maggiore elaborazione delle sostanze proteiche, per l'aumentata attività dei processi di ricambio intermedio, determinata dalla mancanza della milza.

Come in realtà si esplichi tale funzione e con quale meccanismo avvenga, noi attualmente non possiamo dire.

D'altra parte è opportuno ricordare che negli animali smilzati noi troviamo costantemente il quoziente di utilizzazione intestinale diminuito in grado più o meno notevole, che sotto l'influenza degli estratti di milza abbiamo visto gradatamente aumentare fino a riportarsi completamente al normale. Quando poi abbiamo sospeso la somministrazione degli estratti di milza, questo quoziente è ritornato a diminuire seguendo le modalità a cui precedentemente abbiamo accennato.

Concludendo, quindi, dall'insieme dei risultati ottenuti e dal complesso delle conclusioni dedotte, possiamo affermare che la milza ha azione regolatrice nei processi ossidativi, che influiscono sul ricambio tra i diversi elementi azotati, che si eliminano con le urine, ed ancora un'azione preponderante nell'utilizzazione intestinale delle sostanze azotate.

Roma, 1926 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. Ascoli, dir. e resp.

Anno XXXIII Roma, 1° Aprile 1926 Vol. XXXIII-M (fasc. 4)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DI ROMA
diretto dal prof. V. ASCOLI

L'ascesso epatico amebico.

Prof. TOMMASO PONTANO, medico primario e docente di Clinica medica.

In questi ultimi venti anni il capitolo dell'ascesso epatico amebico ha subìto, con la conquista di precise nozioni etiologiche, cliniche e farmacologiche, un profondo rinnovamento.

Il campo di studio sembrava particolarmente adatto a mostrare la specializzazione e la divisione della medicina dalla chirurgia: in questi ultimi venti anni, medici chirurgi bacteriologi biologi, hanno tutti contribuito a chiarire le cause, gli aspetti clinici, a stabilire con esattezza indicazioni e presidi curativi: la via maestra è già segnata e col maglio della scienza e dell'esperienza si va consolidando.

La *storia* di questi ultimi anni può essere rapidamente riassunta e con orgoglio: un primo raggio di luce si proietta sul problema quando i *dati statistici* mostrano, sia con elementi clinici e sopratutto con elementi anatomo-patologici, la *frequenza dell'ascesso epatico tra i dissenterici,* e la *frequenza di lesioni dissenteriche dell'intestino* in casi di ascesso epatico, venuti all'autopsia (Waring, Buchanan, Rogers, Mac Callum, Kelsch e Kiener). Ma il materiale di studio era ancora bruto: dissenteria era parola generica, mancavano elementi anatomopatologici ed etiologici, per distinguere, analizzare e spiegare le statistiche discordanti (Murchison) nelle percentuali.

Con Loesch, Kruse e Pasquale, Koch e Kartulis un gran passo è compiuto: nell'ascesso epatico è rinvenuta una ameba quale si poteva riscontrare

in alcune dissenterie, e col prodotto morboso dell'ascesso era dato di riprodurre la dissenteria nei gattini. Sembrava raggiunta la risoluzione del problema nella parte principale e con grande esattezza, se *l'era bacteriologica,* alla quale pur siamo debitori di tanto progresso, non avesse impedito di accettare come cause di malattie da infezione agenti diversi dai germi coltivabili; trovare raramente l'ameba nelle dissenterie più gravi, le epidemiche, il riscontrare le amebe nei non dissenterici tenne in ingiustà mora le lucide cognizioni conquistate.

Quando le dissenterie *furono distinte in bacillari ed amebiche e per le amebe patogene furono stabiliti caratteri morfologici* (Schaudinn) che si aggiunsero, come giusto complemento, al criterio stabilito già da Councilmann e Lafleur, della inoculazione positiva nei gattini, il progresso non incontrò più ostacoli. Si comprese facilmente perchè alcune epidemie di dissenteria (bacillari) decorrevano senza ascessi, altre (amebiche) con frequenza di complicanze ascessuali, perchè l'ascesso insorgeva anche in malato non dissenterico, quando l'amebiasi intestinale non fu più costretta nell'angusto capitolo della dissenteria, ma allargò i suoi confini alle forme numerose larvate. E il progresso non si arresta, perchè quell'*elemento curativo,* tanto discusso e contradetto, *l'ipecacuana,* è riabilitato (Rogers) e trova nelle nuove nozioni la razionale guida all'uso; tra le dissenterie solo le amebiche sono passibili di cura con l'ipecacuana e col suo alcaloide l'emetina (Wedder-Rogers).

L'ascesso epatico segue il progresso delle conoscenze etiologiche, segue il progresso della terapia, quando esso viene nella giusta considerazione di *localizzazione epatica* e non di *complicanza.* Qui finisce la storia, e si penetra nella moderna concezione dell'ascesso epatico e della sua cura.

Sulla guida dei più recenti studi, sulla diretta mia esperienza, io cercherò di prospettare i punti più controversi del problema.

Etiopatogenesi.

La migrazione e la localizzazione nel tessuto epatico dell'ameba patogena è l'elemento fondamentale, nello studio delle cause determinanti l'ascesso epatico amebico. Le discussioni che fecero pensare perfino a cause invisibili, a sostanze liquefacenti, che si assorbivano attraverso le ulcerazioni intestinali, le supposizioni che il pus potesse essere determinato da germi patogeni, pervenuti nel fegato, e che l'ameba, riscontrata in percentuali non alte nel pus, fosse una causa contingente, appartengono oramai alla storia.

1) *la frequenza dell'ascesso epatico nel corso della dissenteria amebica, l'assenza nella dissenteria bacillare;*

2) *il reperto costante dell'a. patogena nella parete dell'ascesso;*

3) *la frequente sterilità del prodotto morboso saggiato con tutti i terreni di cultura;*

4) *le peculiari caratteristiche macro- e microscopiche del prodotto morboso, e l'immutabilità di queste caratteristiche, quando germi coltivabili sono presenti;*

5) *gli effetti di una terapia esclusivamente medica, con medicamenti ad azione specifica (emetina) su un determinato parassita (ameba) e che nessuna altra capacità curativa ha per i germi comuni;*

dimostrano con sicura precisione che l'ameba patogena è l'agente morboso dell'ascesso epatico dissenterico. La prova sperimentale sui gatti e sui cani, aggiunse il suggello sperimentale, alla dimostrazione clinica.

Ma l'ameba porta con sè aderenti ed inclusi *germi patogeni coltivabili,* essa anzi, nell'indagine sperimentale, non vive se si tenta di purificare la cultura stessa dai germi comuni; in percentuali differenti i vari studiosi trovano il prodotto morboso dell'ascesso epatico, inquinato da germi. Quale valore patogenetico si deve attribuire ai germi, che abitualmente giungono con l'ameba nel fegato? Il problema si erge ancora come una muraglia cinese contro la verità; e a proposito della patogenesi e a proposito della terapia dell'ascesso; l'importanza dei germi patogeni, come fattori coadiuvanti, da Kartulis a Jürgens, a Bertrand, a Dopter, a Mathis ha trovato autorevoli sostenitori.

Se si tien conto dei resultati culturali del prodotto morboso, *estratto con la puntura esplorativa,* e con tutte le garanzie di asepsi (per ovvie ragioni escludiamo dalla considerazione le ricerche eseguite al tavolo anatomico ed anche quelle eseguite al tavolo operatorio), *con tutti i terreni speciali di cultura* (agaar, brodo, brodo ascite, agar sangue, terreni in anaerobiosi, ecc.), la percentuale dei prodotti morbosi inquinati da germi comuni è bassa (Kruse e Pasquale): si rinvengono b. coli, stafilococco, piocianeo; lo streptococco può sfuggire se non si usano terreni delicati di cultura. Nessuna fede su sterilità affermate in base all'esame microscopico solo. Ma per quanto la percentuale dei reperti bacteriologicamente positivi realmente cresca nell'esperienza di qualche autore con qualunque metodo e in ascessi di qualunque età, si trovano in maggioranza grande, prodotti morbosi sterili. La sterilità bacteriologica cresce se l'ascesso è vecchio, e la coincidenza fece sospettare una auto-sterilizzazione, quando si volle dare una esclusiva importanza al resultato del laboratorio e si trascurò il dato clinico della fatale progressività, se pur lenta, dell'ascesso cronico ritenuto come sterilizzato! Siano giovani o vecchi ascessi, il maggior numero degli ascessi è bacteriologicamente sterile per consenso universale; nella nostra personale esperienza su 25 ascessi, solo in cinque casi si poterono coltivare germi (colibacillo, stafilococco, streptococco), Rogers su 111 ebbe 90 casi sterili.

Ma, o che il prodotto morboso si presenti sterile, o anche in quei pochi casi nei quali si ritrovi inquinato per germi coltivabili, il carattere peculiare di esso non suole mutare; *esso cioè mantiene quelle caratteristiche (necrotiche), che lo distinguono dal vero pus,* quale i germi comuni sono capaci di produrre; i germi non possono essere considerati cioè quali autori del processo di necrosi jalina, ma come ospiti saprofitici o in simbiosi, incapaci di modificare l'andamento e la figura del processo morboso. Dà quindi fisionomia al processo anatomico solo l'ameba patogena, dappoichè la presenza o l'assenza dei germi non è sufficiente a trasformare il carattere peculiare del prodotto morboso. Si è indotti a pensare anzi che in origine ogni processo amebico contenga germi e che questi a poco a poco o siano eliminati dal potere bacteriofa-

gico delle cellule epatiche della parete, o da condizioni particolari non adatte alla vita di essi; negli ascessi ad andamento cronico rimane solo l'ameba a mantenere il processo da essa iniziato.

Non che la presenza del germe patogeno resti sempre innocua e saprofitica; se il germe mostra capacità morbigene, il decorso, la figura clinica del malato, le note anatomopatologiche, la suscettibilità alla cura mutano, e, dall'ascesso comune epatico amebico, si passa all'ascesso fulminante, cangrenoso, a decorso fatale, qualunque sia il presidio curativo. Questo nostro concetto sarà forse più chiaro e più facilmente accettabile, quando avremo esposto i dati anatomici, e i resultati forniti da una lunga esperienza terapeutica, elementi che trasformano una malattia chirurgica in una localizzazione dell'infezione amebica e di pertinenza medica.

La via peritoneale, la via linfatica, la via sanguigna, può seguire l'ameba per giungere al fegato. La peritoneale fu sospettata per la frequenza dell'ascesso nel lobo destro, e per gli stretti rapporti anatomici tra angolo del colon e fegato (Councilmann). Questa ipotetica trasmigrazione dell'ameba attraverso il peritoneo e la capsula di Glisson resi aderenti, contrasta con ogni nozione clinica e anatomopatologica: mancanza di fatti peritoneali specialmente negli ascessi centrali; frequenza del 30 % di ascessi nel lobo sinistro, e di 0.30 % nel lobo di Spigelio. Sebbene non si possa escludere che l'ameba patogena possa seguire la via dei linfatici, e qualche reperto esista, che ha potuto dimostrare l'ameba nelle vie linfatiche addominali (Rogers), (gangli compresi) (Kofoid, Job e Spick), studi più recenti confermano l'antica opinione predominante che la via ordinaria di trasmigrazione è la via sanguigna, e precisamente la via delle radici portali. I capisaldi anatomici a sostegno di tale opinione sono: lesioni profonde dell'intestino, fino alla muscolare profonda, con alterazioni dei vasi non trombizzati, possibilità di seguire l'ameba lungo i vasi venosi portali fino al fegato, inizio vasale del processo anatomopatologico intraepatico (Harris, Nasse, Marshall).

L'a. patogena penetra attraverso l'intestino; d'ordinario con l'ascesso epatico coesistono ulcerazioni in atto; può talora l'intestino volgere a guarigione (cicatrici stellate) quando l'ascesso si costituisce, può mancare ogni segno di dissenteria e perfino mancare alterazioni anatomiche in atto o cicatriziali, quando si inizia il processo epatico. Tali condizioni, che in passato costituirono causa di grave opposizione al concetto dell'origine dissenterica dell'ascesso epatico, trovano facile spiegazione nelle moderne concezioni cliniche. La denominazione dissenteria è termine troppo angusto che non può comprendere più tutto il capitolo dell'infezione amebica dell'intestino, dopo la dimostrazione di forme croniche di enterite, di forme larvate, di equivalenti delle forme dissenteriche, della presenza nell'intestino dell'ameba patogena senza segno alcuno di sofferenza. Basterà infine ricordare che l'ameba può penetrare nella parete dell'intestino, attraverso l'epitelio necrosato, e che questo può riparare senza lasciare traccia del suo passaggio. Nessun documento dimostrativo esiste finora per ammettere la localizzazione epatica, come localizzazione di una ameboemia, per penetrazione dell'ameba attraverso vie extraintestinali,

nessuna documentazione accettabile per ammettere una penetrazione attraverso le vie biliari.

Esistono delle *condizioni particolari individuali* che rendono possibile la metastasi epatica e la colonizzazione dell'ameba nel fegato? Noi non conosciamo con quale frequenza l'ameba è traspostata al fegato; certo essa attecchisce solo quando trova condizioni adatte.

A malgrado che si trovi riportato in molti autori quanto la razza (Fischer), il sesso (Le Roy des Barres, Justi e Thurston) l'età, il surmenage, i raffreddamenti, l'alimentazione incongrua (Sachs) e i disordini dietetici (Giordano) da una parte, le condizioni locali del fegato per alcoolismo (Waring, Manson, Rogers) e per malaria (Manson), per colelitiasi (De Vecchi), dall'altra predispongano all'ascesso epatico, la osservazione clinica contradice spesso a questi criteri generici: nella realtà delle cose noi dobbiamo dire che ancora una grande oscurità regna sulle condizioni secondarie che facilitano la formazione dell'ascesso. La considerazione che sia nell'esperimento in animale sia spesso nell'uomo l'ascesso, se può essere localizzazione precoce (Bloch e Mattei), il più spesso è tardiva, fa pensare che *le alterazioni del fegato determinate dalla malattia in sè o da altre sostanze nocevoli per il fegato,* sono ragioni di predisposizione locale che traducono in malattia locale il passaggio dell'ameba e ne permettono la colonizzazione e l'azione patogena.

Anatomia patologica.

La conoscenza anatomopatologica dell'a. e. d. fu per lungo tempo oscurata dalla confusione clinica in tema di ascessi epatici: bisogna giungere al 1860 per trovare nel contributo di Ruis le prime constatazioni macroscopiche esatte. Con Laveran nel 1879, con Kelsch e Kiener nel 1887, le note anatomiche fondamentali macro- e microscopiche sono fissate: l'indagine posteriore perfeziona il dettaglio, senza profonde modificazioni nei concetti sostanziali (Rogers, Mac Callum, Grall, ecc.). I lavori recenti hanno tentato distinzioni e suddivisioni sotto la spinta dei progressi della clinica e specialmente della terapia; sono stati creati stadi e forme cliniche con presupposti anatomopatologici, senza reperti giustificativi (stadio presuppurativo, epatite cronica, cirrosi amebica, ecc.). Il concetto di infezione amebica del fegato e di ascesso tropicale, è stato inutilmente frammentato; la visione unitaria di un particolare processo anatomopatologico è stato perduto di vista, mentre la clinica ha accettato opinioni che le ricerche e le esperienze ulteriori hanno dimostrato false, anche nelle mani di coloro che le distinzioni avevano proposto e fortemente sostenuto. Purtroppo in qualche libro di anatomia patologica moderno idee confuse e inesatte sono esposte sull'ascesso epatico. La revisione rapida delle nozioni anatomopatologiche è un capitolo necessario di questa mia relazione: esse sono base esplicativa della etiopatogenesi, guida diagnostica della natura del processo, spiegazione dei resultati terapeutici. Queste direttive io seguo fin dal 1917, quando il resultato delle mie ricerche fu variamente qualificato per « inverosimile e nuovo », o giudicato come « un ragionamento non perfettamente convincente ».

L'anatomia patologica dell'infezione amebica del fegato ha inizio, più che nella congestione epatica, che è un presupposto clinico non un dato anatomico, nelle zone di necrosi secca rappresentate da chiazze circolari anemiche, grigiastre, che furono paragonate alla infiltrazione grigia pneumonica. In tali chiazze più non si distingue la struttura lobulare del fegato; esse sono limitate nettamente dalla sostanza epatica sana; mentre intorno si può rilevare un orletto iperemico, la restante sostanza epatica si presenta normale. Premendo, si ha fuoriuscita di qualche goccia di materiale giallastro, o rossastro, gommoso, purisimile, e, strisciando col tagliente, si può asportare una crema giallastra come nell'epatizzazione grigia. Le chiazze grigiastre sogliono confluire, sì che il processo, disseminato in origine, assume l'aspetto di un focolaio unico; ma le chiazze disseminate possono non confluire, se distanti, e il processo continuare come un processo multiplo. L'ascesso unico è quasi sempre la resultante di piccoli processi confluenti, che, in percentuali del 30-40 %, possono rimanere multipli. La chiazza o le chiazze necrotiche tendono al rammollimento: il contenuto diviene mucoso, translucido, filante; rimosso, lascia vedere la parete irregolare, spugnosa, con residui di vasi trombizzati; nelle zone circostanti può manifestarsi una zona reattiva connettivale, fino a costituire una capsula (in rapporto col carattere più o meno acuto e distruttivo del processo morboso). Quando il contenuto è divenuto fluido, l'ascesso epatico si è costituito: di forma sferica più o meno regolare, di grandezza varia, da una noce ad un limone, ad un cedro, fino ad occupare tutto un lobo del fegato, al taglio lascia uscire un liquido di color cioccolato, striato di sangue. Ma il liquido può essere verdastro, per mescolanza alla bile, bianco giallastro, sì che qualche volta non si riesce macroscopicamente a differenziarlo dal vero pus bacterico. Esso però anche macroscopicamente suole conservare alcune caratteristiche: è commisto a grumi più o meno grossi, a fiocchi sanguigni, a filamenti di sostanza mucoide, incolore, giallastra; è viscido, e non imbeve quasi affatto la medicatura; rimane alla superficie della garza come la melassa sul pane. In tale periodo la parete presenta caratteri variabili a seconda dell'acuzie e dell'età del processo morboso: o una superficie anfrattuosa sulla quale spiccano vasi trombizzati; di colorito nerastro, fragile e friabile, di aspetto difteriforme, con magma di detrito asportabile facilmente; oppure una membrana più o meno spessa, fino ad una membrana spessa qualche millimetro, che può divenire pigmentata, e parzialmente o totalmente calcificata. *Ma in nessun caso la membrana è paragonabile alla membrana piogenica degli ascessi comuni*, poichè essa non fornisce mai pus legittimo, ma subisce nei suoi strati superficiali trasformazione difteriforme, necrotica, di cui i prodotti disaggregati si mescolano alla linfa essudata per costituire il contenuto dell'ascesso.

Mentre le conoscenze anatomopatologiche microscopiche sul così detto ascesso costituito sono il prodotto di numerose e concordi osservazioni, come si può ben comprendere i reperti dei primi stadi dell'epatite necrotica, sono frutto di scarsa osservazione e in parte di ricostruzione. L'amoeba hystolitica giunge nello spazio porto biliare attraverso i rami portali: alla trombosi amebica corrisponde una piccola zona iperemica, con limitata infiltrazione, ma subito si delinea la caratteristica anatomopatologica. Con la piccola emor-

ragia locale, si stabilisce necrosi delle cellule, con trasformazione granulosa dei nuclei; i capillari sono dilatati, i vasi presentano alterazioni nucleari delle cellule endoteliali e migrazione dei monociti nel lume vasale. Le cellule epatiche ed endoteliali si disfanno, costituiscono un informe ammasso ricco in detrito citoplasmatico e nucleare con qualche linfocito e con qualche cellula epatica appena riconoscibile, talora con lobuli intieri ridotti allo scheletrico sostegno connettivale. Da questa zona di necrosi iniziale si passa ad un secondo stadio in cui le zone necrotiche confluiscono o la primitiva zona si allarga mentre avviene la colliquazione della parte centrale. Se si procede al prelevamento e alla fissazione in massa di una piccola raccolta nodulare colliquata si vede che non siamo in presenza di un vero ascesso ma di larghe isole di necrosi (Bablet). In realtà microscopicamente si trova una abbondante magma acidofila anista ricca di detrito, di qualche nucleo, di qualche residuo cellulare, con tracce del connettivo di sostegno degli acini epatici. I vasi sanguigni e i vasi biliari sono scomparsi. I limiti dei noduli, ben marcati alla superficie del fegato per opera della capsula fibrosa, sono meno netti nella profondità. Se il processo è attivo, non v'è una vera barriera tra tessuto necrosato e tessuto sano: si passa dall'uno all'altro per una zona di transizione in via di necrosi, in cui il reticolo epatico appare lasso e poco colorabile e contiene nelle sue maglie emazie, linfociti, e in maggior o minor numero fibre connettivali. In questa zona di transizione si trovano le amebe e non nella zona necrosata: l'ameba vive nella zona ancora ricca di umori e segna il cammino del processo necrotico. Dalla zona di transizione si passa al tessuto epatico sano. La zona reattiva connettivale, può divenire più spessa fino a costituire una vera capsula fibrosa, se il processo, poco virulento, e a lungo decorso lascia il tempo per un processo di reazione attiva.

L'invasione leucocitaria, da alcuni ritenuta come uno stadio successivo, non fa parte del processo amebico puro, ma è solo complicanza da germi comuni, quando questi prendono parte al processo morboso, esplicando le loro proprietà piogene. Riprova ne è lo studio delle qualità del contenuto necrotico aspirato dall'ascesso costituito in qualunque periodo dell'ascesso stesso. *Dal primo all'ultimo stadio* l'esame microscopico del contenuto infatti rivela le note di un *processo primitivamente necrotico, non infiammatorio nè suppurativo. L'ascesso epatico dissenterico, non è un ascesso ma il prodotto di un processo di necrosi.* Il contenuto in effetto non è pus ma materia amorfa, costituita da detrito e non da elementi cellulari, da scarse emazie, da qualche rara cellula bianca appena riconoscibile per il suo nucleo, non colorabile coi colori di anilina, da qualche cristallo di colesterina, di acidi grassi, dall'assenza di germi comuni, talora dalla presenza dell'ameba hystolitica. Queste caratteristiche del prodotto morboso sono costanti, sia che il liquido purisimile sia estratto con l'ago da un *ascesso costituito* di recente o di antica data, sia che sia asportato col filo del coltello quando ancora *la zona di necrosi è secca e non colliquativa,* sia che l'ascesso *sia sterile,* sia che *germi coltivabili si aggiungano ed inquinino il processo amebico.* Le perniciose distinzioni del prodotto morboso in pus vivo e pus morto, che in tempi recentissimi hanno avuto la pretesa di dirigere l'ago del medico o il coltello del chirurgo sono in netta contradizione con i reperti anatomici e in opposizione con la natura del

processo morboso. *Il prodotto dell'infezione amebica del fegato assume il suo peculiare carattere dal primo momento in cui esso si stabilisce, all'ultimo in cui esso si vuota spontaneamente o in cui si incista.* È prezzo dell'opera, per l'importanza della questione, ricordare: « l'esame allo stato fresco della polpa, raccolta col dorso del bisturi nella porzione centrale, dimostra materia amorfa, come risultasse dalla fusione del protoplasma delle cellule epatiche: nuclei ovoidali disseminati, blocchi di sostanza protoplasmatica, seminata di nuclei, qualche cellula epatica disseminata, tumefatta a contorni indecisi, e provvista di parecchi nuclei, gocce oleose, *rari leuccoiti,* e bacteri (Kelsch e Kiener); e si trattava nel caso che diede luogo al reperto di un ammalato dissenterico morto in 6ª-8ª giornata di malattia epatica, in cui macroscopicamente esistevano zone di rammollimento grigiastro, che sotto pressione lasciavano appena fuoriuscire piccole gocce di sostanza cremosa giallastra, come nella epatizzazione pneumonica. E in un caso, in cui gli ascessi datavano da un anno, alla autopsia esistevano « cavità grandi quanto una noce con liquido siero lattiginoso », e l'esame microscopico del contenuto diede egualmente « materia amorfa, colorabile in rosa pallido col carminio, piccolo numero di leucociti granulosi, a contorno indeciso, senza nucleo colorabile, blocchi opachi (cellule epatiche necrosate), granuli di grasso, bacteri sotto forma di bastoncini immobili ». E lo stesso reperto si aveva quando la parete diveniva fibrosa, cistica, quando gli ascessolini si presentavano disseminati, come una serie di noduli fibrosi, o come tubercoli biancastri e duri o come nodosità brune della grandezza di una avellana. In un caso o nell'altro, all'inizio del processo o quando la raccolta era avvenuta si trattava di un processo di necrosi e non di un prodotto di suppurazione. Lo stesso Kartulis nello stesso anno scriveva: « lo strato cellulare cade in necrosi, quando l'ascesso progredisce, sicchè nella zona centrale del detrito non si trovano affatto corpuscoli di pus ». Tali nozioni antiche non sono state modificate dalle ricerche posteriori. MacCallum così sintetizza il suo pensiero: « si ha l'impressione che una parte del tessuto si sia fusa necrotizzandosi; i nuclei delle cellule epatiche scompaiono, o si trasformano in detrito granulare scuro, si alterano i nuclei degli endoteli vasali, che finiscono col formare insieme a quante cellule migranti si trovano sul luogo, *una massa necrotica di colorito scuro* ».

Coll'estendersi del focolaio morboso al suo centro si forma un ammasso sempre più informe di detrito, i frammenti nucleari scompaiono, si trovano dei fasci di fibrina, attorno all'ammasso necrotico una rete fibrinosa; si determina *una necrosi da coagulazione,* che segue passo passo l'inoltrarsi delle amebe; queste si trovano pure nel circostante tessuto come *l'avanguardia della necrosi,* e in tal modo si estende l'ascesso, orlato da uno strato di tessuto che va necrosandosi, collo spezzettarsi dei nuclei cellulari e col coagularsi della fibrina. Anche il Rolleston nel suo prezioso volume insiste nel peculare aspetto istologico: « il processo è più che una infiammazione un processo di necrosi colliquativa ». E ogni altra citazione sarebbe superflua: non è superfluo ripetere invece che i caratteri della necrosi, quali dall'inizio del processo, tali si mantengono fino all'ultimo periodo colliquativo, sia che esso si mantenga sterile sia che germi coltivabili inquinino il processo amebico,

senza prendere diretta parte al processo morboso — e che tale caratteristica ha valore diagnostico: su tale fatto da tempo (1919) noi abbiamo insistito — valorizzando conoscenze antiche riconfermate dalla diretta esperienza.

È raro che l'ascesso naturalmente si sterilizzi e s'incisti e che resti quale caput mortuum, circondato da una capsula fibrosa. Se pur la possibilità esiste, bisogna diffidare delle descrizioni di ascessi incistati così frequentemente citati: essi sono ascessi vivi se pur a cronicismo decorso e gli effetti dannosi possono giungere fino alla cachessia del malato. D'ordinario l'ascesso epatico amebico ha decorso progressivo e, se non interviene la morte del malato, esso può perforarsi nel peritoneo, nella pleura, nel pericardio, nei bronchi, all'esterno perforando la cute — evenienza quest'ultima la più rara, o infine nei vasi (vena cava inferiore).

Note cliniche sull'ascesso epatico dissenterico.

Non entro nel campo della clinica dell'ascesso epatico col proposito di una esauriente esposizione, poichè gran parte della sintomatologia è comune a tutti gli ascessi del fegato: credo necessario invece di richiamare l'attenzione su alcuni punti non abbastanza considerati e su alcune caratteristiche ancora discusse nel loro significato clinico.

Si trova scritto nei trattati che l'*ascesso epatico amebico è secondario alla dissenteria*. Nelle *diagnosi di natura* di un ascesso la mancanza di segni clinici a carico dell'intestino può determinare errori con esclusione di una eventuale natura amebica. Un principio così inteso dovrebbe scomparire dai trattati e alla parola dissenteria dovrebbe essere sostituita la parola amebiasi. Perchè l'ascesso epatico è vero è secondario alla localizzazione amebica nell'intestino, *ma dissenteria e amebiasi intestinale non si possono più identificare*. Spessissimo, almeno nei nostri climi, la dissenteria è solo un episodio lontano e breve, perfino spesso dimenticato dal paziente, e l'amebiasi assume fin dall'inizio o nel decorso successivo il carattere e l'aspetto clinico di una comune enterite, o di sindromi dolorose appendicolari, epatiche, ecc., o dispeptiche, ecc. Non solo la dissenteria bisogna ricercare adunque ma anche quelle turbe intestinali che sono amebiasi croniche spesso larvate, e cercare l'esponente etiologico nell'esame delle feci ripetuto, dopo adeguato stimolo dell'intestino con ripetuti purganti, e nell'esame retto e sigmoscopico.

Se così si procede nell'esame dei malati, le percentuali di assenza di amebiasi in casi di ascesso epatico dissenterico si abbassano notevolmente.

Qualcuno afferma che l'ascesso epatico è frequente localizzazione nel periodo acuto della dissenteria, qualcuno che insorge prevalentemente nei casi cronici non trattati, perchè non riconosciuti, qualcuno ha notato attenuarsi i fatti intestinali quando l'epatite si dichiara, analogamente alla uretrite gonococcica che si attenua quando le complicanze articolari o cardiache sopravvengono. In linea generale è lecito affermare che l'*amebiasi è ancora diagnosticabile clinicamente e più spesso microscopicamente quando l'ascesso insorge;* ma senza dubbio, e qualche autopsia è dimostrativa, possono del tutto essere guarite le lesioni intestinali e l'esame delle feci essere negativo nei riguardi dell'amebiasi ad ascesso conclamato, l'esame retto e sigmoscopico pure negativo.

Tra i nostri 25 malati l'ascesso epatico è stato compagno della dissenteria in 9 casi, si è presentato in forme croniche in 8 casi, senza segni intestinali in 8 casi, l'esame delle feci è stato negativo in 9 casi, positivo in 16 casi.

I casi con dissenteria sono in minoranza se si sommano le forme larvate e quelle senza segni clinici; in essi l'ascesso in generale è insorto *a breve scadenza* dall'inizio della malattia; negli altri *anche dopo molti anni dall'inizio dei disturbi intestinali.* L'esame delle feci è riuscito negativo nei casi con assenza di sintomi intestinali, ad eccezione di due malati nei quali l'amebiasi intestinale avrebbe dovuto essere considerata come amebiasi di portatori.

La febbre. — La febbre è col dolore il sintoma più costante e certamente il più precoce. Talora per molto tempo è il segno unico che, nel corso di una amebiasi intestinale abitualmente apiretica, mette sull'avviso. Continua-remittente all'inizio, diviene intermittente, senza che un vero tipo suppurativo si stabilisca necessariamente. In base alla diretta esperienza, io potrei dire che la febbre continuo-remittente all'inizio, diviene irregolare e fortemente remittente o intermittente in un secondo periodo.

Ma la febbre può insorgere tardivamente, quando già la sintomatologia locale ha da tempo richiamato l'attenzione del medico sulla regione epatica; può al primo periodo febbrile seguire un secondo periodo subfebbrile o addirittura di apiressia, con successivi periodi febbrili (febbre a tipo ondulante), può infine la febbre mancare del tutto dall'inizio.

L'assenza di febbre non una solta volta ha deviato la diagnosi del medico verso quella di tumore; è nozione da tener sempre presente specialmente come evenienza non rarissima negli ascessi cronici, in quegli ascessi che il malato come un triste fardello indifferente porta sotto il braccio fino all'ambulatorio medico. Ricordo appena il tipo febbrile intermittente con le caratteristiche della febbre malarica, fatto noto, ma che, nei paesi tropicali e subtropicali, non impedisce di accanirsi con iniezioni di chinina contro il fantasma di una malaria, veduta in ogni febbre a tipo intermittente.

Tra i nostri casi la febbre è mancata durante tutto il periodo di osservazione, spesso precoce e prolungato, in 4 casi, era presente e di tipo variabile in 21 casi; predominio netto si ebbe delle febbri continuo-fortemente remittenti e delle intermittenti.

Dolore. — Il dolore, per frequenza, occupa il primo posto; tra i nostri 25 casi non è mai mancato. Esso è variabile per data di comparsa, per sede e per intensità; *in casi eccezionali può mancare del tutto.* Irradiazioni ordinarie sono la regione scapolare e quella del collo. Può accompagnare tutto il decorso dell'ascesso, può intermettere, può mancare del tutto. Il dolore *a poussées* che si accompagna a riaccensioni febbrili, ricorda il dolore della colica epatica da colecistite calcolosa; la mancanza del dolore, specie se si associa alla apiressia, rende la diagnosi presso che impossibile; essa allora è solo il frutto di indagini semeiotiche diligenti e sistematiche, suggellate da esplorazioni del fegato per mezzo della puntura. Il dolore, d'ordinario puntorio, tensivo, lacerante, pulsativo, che aumenta con la tosse e si accentua nel mutamento di decubito, si muta talora in un senso di semplice fastidio, di impe-

dimento, nell'ipocondrio e nel fianco destro. Accenno infine all'episodio improvviso che rende insopportabile (colpo di pugnale pleurico o peritoneale) la sofferenza, quando la scena cambia in occasione di una perforazione.

Ingrandimento e deformazione del fegato. — Fegato ingrandito è costante conseguenza di un ascesso amebico, ma non ogni fegato grosso nel decorso di una enterocolite amebica, deve necessariamente contenere un ascesso.

Noi abbiamo veduto nel decorso della dissenteria amebica grave notevoli epatomegalie senza ascesso. Ma quando altri segni si accompagnino e specialmente la febbre e il dolore, deve il medico sentirsi autorizzato a praticare una puntura esplorativa. Quello che nell'ingrandimento del fegato è l'esponente della formazione ascessuale è la deformazione del contorno epatico semeiologicamente o radioscopicamente dimostrato, è la tensione della parete toraco addominale. Alla puntura esplorativa si è però autorizzati, sulla guida del dolore provocato con la pressione della punta del dito, quante volte con un piccolo ingrandimento esistono i segni dell'ascesso epatico.

Ma in mancanza di una concomitante dissenteria non solo la presenza dell'ascesso bisogna dimostrare ma la natura dell'ascesso stesso.

Puntura esplorativa. — Un tempo la preoccupazione del clinico era la dimostrazione dell'ascesso, perchè diagnosticare un ascesso, qualunque ne era la natura, equivaleva affidare il malato al coltello del chirurgo; al più il clinico si preoccupava della unicità o molteplicità dell'ascesso. Ma sono mutati gli scopi della clinica dal momento in cui la conoscenza di natura è guida al criterio curativo. Più che l'unicità, agli scopi di una terapia chirurgica o medica, è necessario diagnosticarne la natura, poichè le raccolte epatiche di origine amebica sono passibili di cura medica, per una cisti suppurata o per ascessi di altra natura del fegato non v'è che l'intervento chirurgico. Ora la puntura esplorativa nel sospetto di ascesso epatico non deve essere trascurata, e contro le ovvie obbiezioni d'indole teorica, si oppone la pratica che dimostra innocua la puntura esplorativa. Fin dal '19 io ho sostenuto che per la diagnosi di natura amebica dell'ascesso epatico, può bastare il particolare carattere del prodotto morboso, estratto con la puntura esplorativa, quando tutti gli altri segni venivano a mancare.

Caratteristiche del pus amebico sono: sterilità nei terreni di cultura, presenza dell'ameba hystolitica. Trovare il pus sterile è segno di grande verosimiglianza, rinvenire l'ameba è segno di certezza. Ma non sempre il pus è sterile (tra i nostri casi cinque volte conteneva germi coltivabili), eccezionalmente si rinviene l'ameba nel prodotto morboso estratto con la puntura esplorativa, mentre si rinviene quasi sempre nel prodotto raschiato dalla parete. Se questi criteri possono venir meno nell'indagine sulla natura della suppurazione epatica, il criterio che non viene mai meno all'attesa è rappresentato dai caratteri microscopici del prodotto morboso estratto: esaminato a fresco, si dimostra costituito da detrito cellulare, da emazie, da residui di cellule degenerate, da cristalli di colesterina. L'assenza dei leucociti e dei germi permettono di escludere che si tratti di vero pus. Tale reperto io ho valorizzato elevandolo alla dignità di sintoma caratteristico; in base a questo unico segno mi è riuscito di accertare la natura di tre ascessi, nei quali ogni indizio

anamnestico e di laboratorio era negativo per ammettere una eventuale amebiasi. Anche se germi si rinvengono, il trovarli accanto non a vero pus, ma ad un prodotto necrotico colliquativo, deve rappresentare un segno sicuro di ascesso amebico, inquinato con germi comuni.

Alcuni pensano che trovare *detriti* o *leucociti* può significare *ascesso vivo* o *ascesso morto*: noi non possiamo sottoscrivere a questa frase largamente ripetuta da molti autori; il carattere del detrito è costante negli ascessi epatici, siano essi giovani o vecchi, acuti o cronici, purchè siano amebici. Il prodotto morboso, che non è mai pus legittimo, è un peculiare prodotto dell'attività dell'ameba patogena, che non ha attività piogeniche, ma necrotiche e colliquative. La distinzione di ascesso vivo e morto, che non ha base anatomopatologica, ha purtroppo costituito per un certo tempo un criterio distintivo per la scelta della cura medica o chirurgica.

Leucocitosi. — La leucocitosi è segno assai frequente: può però del tutto mancare. Essa è modica d'ordinario, nei nostri casi ha oscillato dai 10 ai 20000, in un caso non ha sorpassato gli 8100, in un altro i 9400. Nella formula leucocitaria suole esistere una inversione in favore dei mononucleati (Rogers), (fino all'8-9 %). L'inquinamento con germi comuni non è ragione per accrescere notevolmente la leucocitosi, anzi in uno dei nostri casi non raggiungeva che i 9400. La variabilità del numero dei leucociti sembra dovuta alla maniera differente di reagire dell'individuo alla medesima causa morbosa.

Reazione di Wassermann. — Quasi contemporaneamente Chauffard in Francia, io in Italia, abbiamo segnalato la possibilità che per il solo fatto dell'esistenza di un ascesso epatico può la reazione di Wassermann divenire positiva, e mutarsi in negativa dopo la cura e la guarigione dell'ascesso. In *cinque* dei nostri casi, su 25 esami praticati, la reazione fu *positiva;* di questi in un caso si trattava di una pregressa affezione sifilitica. La positività sembra in rapporto con la grave alterazione epatica, e deve mettere in guardia contro la possibilità di deviazione diagnostica verso una sifilide epatica.

La cura medica.

Fino a pochi anni fa l'ascesso epatico, complicante la dissenteria, è stato considerato come un accidente di pertinenza chirurgica: *ubi est pus evacua.* L'atto operativo, o almeno il vuotamento della raccolta, si riteneva necessario per la guarigione.

Le cognizioni anatomiche erano già esatte, la parassitologia aveva chiarito l'origine dell'ascesso, un grande progresso si era compiuto nella cura della dissenteria amebica, il pus non era vero pus, e la natura del processo morboso non era piogena ma necrotica, eppure l'ascesso epatico restava escluso dalla cura medicamentosa: la cura specifica era e restava la chirurgica. Ancora oggi tale affermazione si legge in molti trattati modernissimi; l'esperienza concorde di questi ultimi anni non è bastata a scalfire, neppure a sfiorare le nozioni del passato.

Ricordo brevemente: nell'87 Kartulis potè dimostrare che la medesima ameba si riscontrava nell'ascesso epatico e nell'intestino colpito da dissente-

ria; nel '94 Kruse e Pasquale dimostrarono che nel prodotto morboso dell'ascesso epatico, sterile nei riguardi di germi coltivabili, si poteva dimostrare la presenza dell'ameba, e che col prodotto morboso si poteva riprodurre la dissenteria nei gattini; Schaudinn nel 1903 fissò i caratteri utili a distinguere l'ameba patogena. D'allora in poi l'ameba hystolitica fu riscontrata, se pur raramente nel contenuto ascessuale, con costanza nella parete dell'ascesso; fu così suggellato con ogni prova il sospetto nato dall'osservazione clinica ed epidemiologica: l'ascesso epatico entrava con ricchezza di dimostrazioni nel concetto dei patologi più che come una complicanza, *come una localizzazione epatica dell'agente della dissenteria;* quella frase certamente audace « dissenteria epatica » numerose volte scritta da Kelsch e Kiener trovava conferma nelle ricerche moderne.

La cura della dissenteria amebica dopo numerose e varie vicende fino al negativismo, entrò in una fase positiva coi lavori di Rogers che si iniziarono nel '907. Egli fin dal tempo in cui la radice d'ipecacuana era portata agli onori di rimedio specifico, affermò che la dissenteria amebica, a differenza delle altre dissenterie, era passibile della cura con ipecacuana, ed estese i buoni effetti del rimedio alla complicanza epatica, *limitandola però nettamente a quello stadio particolare che egli stesso denominò « the presuppurative stage of amoebic hepatitis »*. Lo stesso Rogers potè meglio consolidare il magnifico edifizio terapeutico, che aveva ereditato dai più antichi tempi restaurandolo e rinnovandolo, quando il Wedden nel '12 gli indicò con le sue classiche esperienze, nel cloridrato di emetina, il rimedio capace di distruggere, in alte diluizioni, le amebe di una brodocultura. Dell'alcaloide, scoperto un secolo prima da Magendie e Pelletier, e rimesso in onore da Wedden, si servì il Rogers ripetendo le esperienze sull'amoeba hystolitica. Potè affermare che l'emetina in diluizioni 1:10000 altera profondamente ed uccide all'istante le amebe patogene pullulanti in un fiocco di muco dissenterico. In base a tali esperienze, che l'ulteriore indagine di laboratorio ha dimostrato non esatte, almeno nei riguardi dell'amoeba hystolitica, Rogers impiegò il cloridrato di emetina per via sottocutanea, nella dissenteria amebica e i primi resultati ebbero efficacia così miracolosa, che si giunse alla conclusione che le dissenterie che non cedono al terzo giorno alla somministrazione di emetina, non sono forme amebiche, e che l'emetina nell'amebiasi vale tanto quanto la chinina nella malaria (Chauffard). Con la cura della dissenteria Rogers vide nettamente nelle sue prime note che l'emetina poteva essere un ottimo rimedio per la cura dell'epatite amebica; nel concetto di Rogers però la terapia medica aveva un raggio d'azione assai ristretto e strettamente limitato allo stato presuppurativo dell'epatite, *perchè quando si interveniva ad ascesso costituito l'emetina era inutile e l'atto operativo o il vuotamento con il trequarti, con il lavaggio della cavità con chinina ed emetina, risultavano i soli mezzi adeguati.*

Nel 1913 un passo avanti fanno compiere al problema le osservazioni di Chauffard, subito seguite da quelle di Flandin e Dumas, di Tuffier, di Menetrier e Brodin, di Costa, di Rouget: quando l'ascesso epatico costituito si è perforato, l'emetina, somministrata per via sottocutanea, ha la virtù di ac-

celerare e di determinare in pochi giorni la guarigione. *Sull'ascesso epatico costituito non perforato, non aperto, non vuotato, restava la vecchia opinione che l'emetina non avesse efficacia terapeutica* (Dopter, Morestin).

Dopter anzi portava un contributo clinico, in base al quale egli concludeva che nell'ascesso epatico costituito l'emetina non esercitava azione decisiva e che *essa poteva solo aiutare la guarigione dopo l'evacuazione spontanea o provocata*. Dartinguenave nel '14, a commento delle osservazioni cliniche riportate nella sua tesi di dottorato, scriveva « *la cura di questi ascessi, condotta solo con l'emetina, non ha ancor dato prova della sua efficacia* ». I malati *curati con l'emetina guariscono solo dopo l'operazione la punzione o la vomica*. Nel '14 l'opinione di un chirurgo, il Morestin, è così riassunta: *l'impiego dell'emetina può restringere l'azione chirurgica, sostituirsi, aiutarla, completarla, renderla più efficace, ma l'evacuazione è necessaria, e la cura regolare dell'ascesso del fegato resta la chirurgica.*

Sopravviene la guerra e i tentativi di cura medica si moltiplicano da ogni parte: cito i nomi di Martinez, Lian, Lyon, Caen, Novaes, Mauté, Fiessinger, Leroy, Augé e Brocq, Boidin, Armand Delille, Paisseau e Lemaire, Cros e Teyssler, Mattei, Job e Spick, Mauriquand, Ravaut e Krolunitski, Faraut, Achard, Ravaut e Charpin, Lafille, Grall, Escomel, Dopter, Carnot e Turquety, Chauffard e Francon, Gaglio. In una conclusione unica si può riassumere il pensiero di tutti questi AA.: « *L'emetina ha ragione della complicanza epatica della dissenteria amebica, se si interviene con la cura medica precocemente allo stadio cioè presuppurativo; quando l'ascesso è costituito, è necessario ancora impiegare l'emetina ma contemporaneamente operare e o vuotare l'ascesso, o vuotare e lavare la cavità ascessuale con la chinina o con l'emetina* ». Si trattava in fondo della esperienza di Rogers, che ignorata o conosciuta, trovava conferme numerose, e delle indicazioni di Rogers manteneva le limitazioni « *stadio presuppurativo, cura emetinica; ascesso costituito, apertura e vuotamento e cura emetinica* ».

Solo un numero limitatissimo di autori dal '17 al '20 ha portato un contributo modesto per numero di casi, col quale si dimostrava che l'*ascesso epatico costituito, controllato con la puntura esplorativa, guariva con la sola cura medica.*

Augé e Brocq nel '17 concludevano: « prima iniezione di emetina poi intervento con la puntura e con incisione se questa è necessaria ».

Ravaut e Faraut in un lavoro che vide la luce nel '918 così si espressero: « la guarigione dell'ascesso epatico dissenterico per mezzo della cura emetinica non può essere ottenuto che in certe condizioni; è necessario che l'ascesso sia relativamente giovane e che sia colpito il momento in cui il parenchima epatico si trasforma in una vera poltiglia purulenta. In questo momento il pus ha caratteri speciali, esso è vischioso, molto spesso, si coagula, in una massa gelatinosa, ed ha ancora colorito rosso mattone, che ricorda esattamente quello del fegato. Più tardi di quando la suppurazione ha dato luogo alla formazione di una vasta cavità, con una membrana d'inviluppo, la cura medica è votata al fallimento sicuro e senza attendere è necessario ricorrere al chirurgo ».

Nel '18 comparve il mio primo contributo che riassumeva i miei tentativi ('17-'18) di cura su tre casi di ascesso epatico amebico di cui due accertati con la puntura esplorativa. Non solo con la cura medica soltanto io riuscivo ad ottenere la guarigione completa di ascessi epatici costituiti, *ma trovavo la ragione del successo nello esatto apprezzamento della natura del processo non purulento, ma necrotico, protozoario, e non mi meravigliavo più del resultato miracoloso, perchè ai miei occhi la cura dell'ascesso epatico si poteva rassomigliare alla cura di una gomma sifilitica del fegato.* Così mi esprimevo: « *come nella gomma la morte degli spirocheti è la spinta al riassorbimento rapido del contenuto e alla formazione di una cicatrice, così nel l'ascesso epatico da ameba il detrito sospeso in liquido albuminoso trova facile riassorbimento con la morte dell'ameba e col trasformarsi in granulazioni di buona natura della parete della cavità e con la sostituzione di tessuto di cicatrice;* concludevo che *con la sola cura emetica si poteva avere ragione dell'ascesso epatico costituito, anche quando comuni bacteri coltivabili inquinavano il liquido ascessuale.* Tale concetto riaffermavo nel '19 in base all'esperienza di 5 ascessi costituiti guariti con la sola cura emetinica, precisando che la raccolta si riassorbe con la sola cura emetinica massiva se i germi inquinanti non riescono a modificare le particolari qualità del prodotto morboso. Nel '20, in base all'esperienza di 10 ascessi guariti, concludevo: « *L'ascesso epatico amebico costituito guarisce con la sola cura medica. Il cloridrato di emetina somministrato per via sottocutanea o intramuscolare arresta il processo morboso necrotico mentre un lento, talvolta rapido assorbimento, si determina del contenuto ascessuale. Eguale resultato di completa guarigione si ottiene se i germi complicanti coltivabili non modificano le qualità microscopiche del prodotto necrotico. Nè la gravità del malato nè la grandezza della lesione, nè l'età dell'ascesso sono controindicazioni alla cura medica: si ha ragione con la cura emetinica anche dell'ascesso voluminoso, anche dell'ascesso inveterato. L'ascesso epatico amebico, considerato come localizzazione epatica dell'ameba hystolitica, deve rientrare nel dominio della terapia medica* ».

Tale concetto di terapia razionale, che aveva fondamento su conoscenze accertate, non era accettato: Françon, portavoce della scuola di Chauffard, in un accurato lavoro posteriore al mio, fissava limitazioni: lo stato grave del malato, la grandezza dell'ascesso (il fegato molto voluminoso), l'infezione con germi, la presenza di pus morto e non di pus vivo. L'emetina in questi casi permette di preparare il malato per l'intervento, ma non è sufficiente cura della malattia, invece la cura medica conveniva « negli ascessi con pus rosso e vischioso e con leucociti ben conservati ». Gaglio riconosceva che l'emetina poteva guarire ascessi piccoli, ma per i grossi era necessario l'intervento chirurgico.

Dal '19 al '25 l'emetina è adoperata nella cura degli ascessi epatici amebici anche dai chirurgi: Cotte e Chifoliau vuotano l'ascesso chirurgicamente, suturano l'incisione e per mezzo dell'emetina ottengono la guarigione dell'ascesso per prima. Altri chirurgi si adattano a vuotare alla Rogers l'ascesso col trequarti e con l'aspirazione e iniettano emetina, solo pochi si affidano

alla sola cura chirurgica. Così mentre Reinhold, Manini, Paolucci, Arcangeli (comunicazione privata), Coppola, Lenoble e Jegat, Sargood, Escomel, Ricci, ecc., ottengono la guarigione con la sola emetina, che qualcuno (Escomel) rende più pronta per la via endovenosa, Bressot ritiene ancora la sola cura medica insufficiente, Rogers, seguito da Petridis, da Manson Bahr, da Friont e Ludlow, continuano il metodo dell'associazione del vuotamento con la cura emetinica.

Ma Rogers nel '22 trova non più netta, come guida alla indicazione alla sola cura medica, la distinzione in due stadi (presuppurativo e suppurativo) e in qualche reperto anatomico intravede la possibilità della efficacia della sola cura emetinica ad ascesso costituito; Chauffard nel '25 grida al *fatto nuovo* quando trova che un grosso ascesso epatico può sparire sotto l'influenza della sola cura emetinica! Un fatto nuovo no! Esso è vecchio di almeno otto anni e l'esperienza non riguarda uno solo ma molti casi!

In questi ultimi 8 anni l'iniziativa del medico è rimasta, in verità, inceppata da una serie di ostacoli che la letteratura medica ha creato ipertrofizzandoli: la distinzione tra uno stadio presuppurativo passibile di cura medica e uno stadio suppurativo in cui obbligatoria è l'aspirazione e l'operazione; l'insufficienza della cura emetinica a determinare l'assorbimento del contenuto ascessuale; la necessità dell'intervento quando si trovino germi coltivabili nel contenuto ascessuale.

Fin dal '19 io ho tentato di rompere il pregiudizio derivante dalle concezioni suggestive del Rogers a proposito dello stadio presuppurativo, ho esposto le ragioni che dovevano portare alla unificazione dal punto di vista terapeutico e biologico dello stadio pre- e suppurativo, ho portato un contributo clinico non indifferente a sostegno delle conclusioni ottimiste del 1918. È necessario ancora insistere, per sgombrare il terreno dal pesante fardello di opinioni non giustificate più dal progresso del tempo.

Lo stadio presuppurativo di Rogers e l'ascesso costituito.

1) *Dissenterici, amebici, con febbre intermittente, leucocitosi, risentimento del fegato,* nei quali la puntura esplorativa è negativa;

2) malati *con segni di epatite, con febbre intermittente, e leucocitosi* senza dissenteria;

3) malati non dissenterici senza segni di epatite, *con febbre intermittente e leucocitosi,* tutti questi malati Rogers raccoglie e unifica nella stessa categoria « *stadio presuppurativo* », *perchè guariscono se sottoposti alla cura emetinica, la quale d'altra parte è per sè sola inefficace se l'ascesso è costituito.* Tale stadio, che può durare settimane ed anche mesi, senza che la puntura esplorativa o l'operazione esplorativa riescano a dimostrare l'ascesso, può essere seguito, in un periodo successivo, dalla formazione dell'ascesso. A sostegno della sua distinzione Rogers non porta dati anatomopatologici; egli concepisce il processo come « *irritation of the liver on account of the protozoal organisms reaching the organ mainly by the portal circulation* ». L'opinione è sostenuta nel '907 e ribadita nei lavori del '19-'22.

Dal '19 io mi sento autorizzato, sulla guida dello studio dei malati, a ritenere la divisione del Rogers del tutto arbitraria. In effetti la figura del malato presentataci da Rogers ha una sintomatologia generale costante, *la febbre* à tipo suppurativo, ha sintomi incostanti, concomitante dissenteria, segni di epatite; l'unificazione poggia sulla constatazione comune alle tre categorie di malati, dell'effetto specifico cioè della cura con l'ipecacuana e con l'emetina, capace di combattere i segni generali e locali. D'altra parte la puntura esplorativa è negativa e negli ascessi costituiti l'emetina è inefficace.

Non basta invero la negatività di una puntura esplorativa per negare l'esistenza dell'ascesso epatico amebico e per creare l'« irritazione del fegato »: il processo può essere limitato ad una piccola zona dell'organo, può occupare zone non esplorabili (lobo quadrato, lobo di Spigelio); è nota la frase di Manson « prima di abbandonare ogni tentativo per trovare pus nel fegato bisogna fare almeno sei punture » e quella di Bertrand « è cento volte più difficile trovare un ascesso del fegato, che aprirlo ». Nè basta: il processo necrotico nel primo stadio di necrosi secca rende vano ogni tentativo di estrarre con la puntura un prodotto qualsiasi; il contenuto è ancora solido, asciutto quasi, e solo la spremitura fa uscire qualche goccia purisimile, o il dorso del coltello fa asportare della sostanza cremosa. Chi ha qualche esperienza di questi malati ha pure il ricordo di punture riuscite vane, che, dopo pochi giorni, dànno esito a prodotto liquido estraibile. Ma anche ad ascesso costituito la puntura non raramente è negativa: Kelsch e Kiener ricordano un esempio molto istruttivo con un ascesso epatico sporgente all'epigastrio, in cui la puntura restò senza effetto e l'incisione diede esito a una massa biancastra dura e friabile, del volume di una noce. Non si può non osservare che stadio necrotico e stadio colliquativo non presentano altro carattere differenziale biologico che quello che possono presentare due stadi di uno stesso processo morboso, ma non sono per nessuna considerazione, dal punto di vista fisiopatologico, differenti.

Possono mancare i segni di epatite: e ben si comprende il rilievo quando si pensi alla sede della localizzazione superficiale (sottocapsulare o centrale profonda), senza dire che forse per la lentezza del processo morboso o per ragioni particolari individuali, l'ascesso costituito può decorrere in tutto il suo decorso, se pur raramente secondo la nostra esperienza, assolutamente latente, senza dolore sì che il malato si reca all'ambulatorio per la febbre, portando senza lamento il suo grosso ascesso sotto il braccio. Sono proprio questi i casi in cui il malato non richiama l'attenzione del medico sul fegato, nei quali la febbre è lungamente curata per malarica, come giustamente ha osservato lo stesso Rogers.

Ma la concezione di Rogers perde il suo fondamento quando si consideri il criterio terapeutico, che costituiva l'elemento discriminativo più importante. Sulla sua guida l'affermazione è stata ereditata e ripetuta come un precetto indiscutibile e intangibile. Senonchè fin dal '17-'18 nelle nostre mani e con la conferma di altri osservatori, il criterio curativo stabilito da Rogers non si è dimostrato esatto nel controllo della pratica: *anche l'ascesso epatico costituito guarisce con la sola cura emetinica, e guarisce con lo stesso decorso descritto da Rogers per lo stadio presuppurativo,* come presto ve-

dremo. Lo stesso Rogers riporta nel '22 un caso di sua recente esperienza che è la prova più evidente della giustezza delle nostre obbiezioni del 1920. Un malato di epatite amebica guarito con l'emetina, morì per altra malattia e l'autopsia permise di trovare « un ascesso epatico incistato, sterile da amebe e da bacteri ». Peccato che un caso come questo è stato solo sufficiente nella mente del Rogers a « far sorgere il sospetto che molti casi con stadio presuppurativo, e forte leucocitosi, curati con emetina *abbiano oltrepassato* lo stadio presuppurativo e che anche ascessi multipli finora ritenuti incurabili, possono guarire ». Se Rogers, oltre che la sua recente esperienza, avesse voluto prendere in considerazione le obbiezioni e il resultato dell'altrui esperienza, si sarebbe convinto, e assai prima, che il suo stadio presuppurativo non rappresentava che un inceppo, per l'autorità del nome al quale era legato, al pieno sviluppo della cura medica dell'ascesso epatico amebico.

Resultati ottenuti nella cura medica di 25 ascessi epatici amebici.

Sulla esperienza di 25 casi personali noi possiamo affermare che ascessi epatici amebici costituiti, sia piccoli che voluminosi, sia recenti che antichi, guariscono con la sola cura medica: in questa opinione cominciano a convenire medici e qualche chirurgo (Perin) dopo le esitazioni di tanti anni.

La caduta della febbre, quando essa esista, è uno degli indici più costanti e precoci della rapida efficacia della cura. Malati febbricitanti da mesi, malati con febbre elevata a tipo suppurativo, dopo 24-36 ore, raramente dopo qualche o parecchi giorni, sfebbrano e definitivamente. Raramente rimangono strascichi febbrili, che si prolungano sotto forma di temperature serali, e finiscono per cedere dopo una o due settimane. La costanza della caduta della temperatura precoce è fenomeno così singolare e caratteristico, da conferire alla cura specifica il valore di criterio diagnostico di natura dell'ascesso (amebico) così come valore diagnostico si attribuisce alla cura chininica, alla mercuriale, alla salicilica, rispettivamente per la malaria, per la sifilide, per il reumatismo articolare acuto.

Il *dolore* regredisce anche esso in modo assai rapido: dopo 2-3 giorni scompare il dolore spontaneo, in una o due settimane scompare il dolore provocato con la pressione. Febbre e dolore scompaiono quando ancora d'ordinario continua la dissenteria o il disturbo della funzione intestinale.

Lo stato generale del malato risente anche esso rapidamente della cura specifica: torna l'appetito, migliorano nutrizione e sanguificazione, aumenta il peso del corpo, i malati anzi dicono di sentirsi tanto bene, che difficilmente tollerano lunghe degenze in clinica o in ospedale.

I *rilievi obbiettivi* dimostrano invece *un lento regresso*: quando già la febbre e il dolore sono cessati, e il senso di benessere è spiccato, il volume del fegato si mantiene ancora grosso, persiste la deformazione del contorno, che diminuiscono progressivamente ma assai lentamente. Anzi, se punture esplorative in serie si praticano sulla regione colpita esse saranno positive per settimane. Bisogna tenere in osservazione o rivedere i malati *dopo qualche mese* (uno, due, fin quattro mesi, come in qualche caso noi abbiamo fatto, invitando il malato a ritornare) per assistere a vere restituzioni al normale del volume

epatico. In alcuni malati questo regresso dei sintomi morbosi è progressivo *dopo un solo ciclo di cura*, in altri sono necessari cicli consecutivi *a distanza con tregue di riposo.*

La guarigione avviene per arresto rapido del processo necrotico, per riassorbimento lento del prodotto morboso: questa guarigione trova conferma nella osservazione clinica, ma trova spiegazione nelle nostre conoscenze, le quali possono oramai persuadere anche i più ostili e redimerli dalla necessità fatale del precetto chirurgico: « ubi est pus evacua », specialmente quando ad essi avremo dimostrato che il precetto non è affattó intaccato, forse anzi confermato.

Il processo morboso si arresta perchè sotto l'azione del rimedio le amebe scompaiono. Sono note le esperienze di Wedden e di Rogers sul potere amebicida dell'emetina; basandosi su tali esperienze in vitro si è ritenuto fino a qualche anno fa come logica conseguenza pensare che la guarigione si otteneva per distruzione delle amebe con l'emetina, la quale spiegava in vivo lo stesso potere amebicida dimostrato in vitro. Senonchè le ricerche di Dobell e di Carnot mostrarono che l'azione dell'emetina in vitro è assai modesta (diluizioni 1:100-1:500), assai lontana dalle diluizioni che essa subisce nell'organismo umano, e a queste esperienze noi sottoscriviamo per averle personalmente ripetute. Ma se la base sperimentale in vitro è così distrutta, non è intaccata l'azione chemioterapica; per tale constatazione nessun valore più bisognerebbe attribuire alle azioni chemioterapiche degli arsenobenzoli, degli acidi fenilarsinici, della chinina, ecc. Se pur noi ignoriamo il meccanismo esatto, e quanto spetti all'azione del rimedio in sè e alle forze dell'organismo, quel che noi possiamo dire sull'*emetina è che dopo l'introduzione ogni segno dell'attività patologica dell'ameba è rapidamente distrutto*. Devo soggiungere subito che l'azione dell'emetina in sè non è l'unico fattore in quistione, io trovo che la sua azione sulla localizzazione epatica è talmente rapida e decisiva, rispetto all'azione esercitata sulle forme vegetative annidate nell'intestino, che altri fattori favorenti la sua azione forniti dall'organo devono entrare in considerazione; per ora questi fattori sono oscuri. Non basta la resistenza delle cisti come sanatoria alla nostra ignoranza nella questione dell'emetinoresistenza. La *scomparsa delle amebe* è un fatto assodato da autopsie di soggetti curati e guariti, deceduti a breve scadenza per altre malattie (polmonite): il contenuto dell'ascesso fu trovato sterile da amebe (Mattei, Ricci, ecc.) e ogni segno di infezione in atto scomparso. Certo il rimedio può giungere con grande facilità nella sede del parassita (parete dell'ascesso), largamente vascolarizzata. Distrutto l'agente patogeno rapidamente, non è difficile comprendere la scomparsa della febbre e dei sintomi dolorosi, ma non è difficile nemmeno comprendere il destino del liquido albuminoso, contenente detrito, che rimane sterile: in generale esso viene riassorbito così come il prodotto morboso di una gomma sifilitica, sterilizzata dalla spirochete, si riassorbe, sia la gomma allo stato di crudezza o allo stato di rammollimento. Il processo di riassorbimento è stato da me seguito in qualche caso passo per passo, con punture esplorative in serie, per poterne conoscere l'intimo meccanismo. Ho potuto vedere che il prodotto morboso conser-

va sempre i medesimi caratteri di detrito, ho veduto a poco a poco diminuire le emazie, *non mi è mai riuscito di sorprendere una eventuale invasione leucocitaria della cavità*. Con ogni verosimiglianza, il riassorbimento è facilitato da un processo di autolisi che riduce ancora i residui cellulari in granuli finissimi o li dissolve perchè siano assorbiti facilmente dai vasi linfatici e sanguigni, o inclusi nelle cellule fisse e mobili della zona vascolarizzata e infiltrata della parete.

Il *tempo necessario per il completo riassorbimento* è estremamente variabile; è in rapporto con lo stadio nel quale l'ascesso è aggredito dalla cura medica, con il volume dell'ascesso. Nei primi stadi il riassorbimento è rapidissimo, talora in qualche settimana il volume del fegato torna al normale, ma quando l'ascesso del fegato è voluminoso e dura da mesi il riassorbimento è lento e il fegato ritorna ai suoi confini dopo 3-4 mesi. Dopo qualche anno ho riveduto qualcuno dei grossi ascessi del fegato curati con cura medica e guariti e nessun esame clinico minuzioso, o radioscopico potrebbe più dare la testimonianza di una pregressa malattia. Luce sull'argomento portano le rare autopsie in malati curati con emetina guariti dell'ascesso e morti per altra malattia (Mattei, Ricci). Esse dimostrano che la raccolta epatica persiste per qualche tempo, e si riduce lentamente, che il contenuto è sterile da amebe e da germi, circondato da una zona connettivale, con numerosi nuclei, ben vascolarizzata, con numerosi fibroblasti, e cellule mononucleate grandi, qualcuna in attività fagocitaria. Con la sola cura emetinica si arresta rapidamente il processo infettivo epatico, poichè si annulla l'agente morboso, si inizia il continuo processo lento di riassorbimento, che, in tempo più o meno lungo, porterà alla restituzione dell'organo malato ai suoi primitivi confini.

Tale resultato sembrò un miracolo, e fu occasione di incredulità nel mondo chirurgico, eppure a considerare le cose nel loro vero significato, la meraviglia rapidamente cede se si pensa *che non pus si riassorbe ma un prodotto colliquativo di origine protozoario e che il fatto non è nuovo in patologia.* Assodato il concetto generale e dimostrate le basi scientifiche sulle quali solidamente poggia la cura medica dell'ascesso epatico amebico, vediamo quali sono, sulla guida dell'esperienza clinica, i limiti di questa terapia, le indicazioni precise, le controindicazioni.

Limiti della cura emetinica. Indicazioni e controindicazioni.

Che all'ascesso epatico amebico convenga la cura medica specifica con l'emetina, è opinione che non trova più dissenzienti. Il disaccordo comincia nelle indicazioni particolari. Rapidamente passerò in rassegna critica le limitazioni più note, e discuterò i mezzi di cura proposti dal vuotamento con la cura medica, all'atto operativo accompagnato o non dalla cura emetinica.

Nei contributi più recenti (Françon, Petridis, ecc.), *l'età e la grandezza dell'ascesso* impongono limiti alla cura emetinica. *Negli ascessi inveterati e in quelli molto voluminosi* non sarebbe sufficiente la cura emetinica, ma occorrerebbe o il contemporaneo vuotamento o l'intervento chirurgico. Tali concetti sono accettati da Izar nel suo recente volume.

Noi siamo lontani dal negare che vuotamento e atto chirurgico, special-

mente se preceduti e associati al trattamento emetinico, sono metodi che portano alla guarigione dell'ascesso epatico amebico, ma riteniamo che le statistiche di guarigione non sono una prova dimostrativa, *se gli stessi resultati si possono ottenere con la sola cura emetinica senza vuotamento e senza intervento.* Nella nostra esperienza personale sono capitati ascessi che rimontavano fino ad un anno, ascessi voluminosi di cui abbiamo pubblicato le radiografie in serie, e la guarigione abbiamo ottenuto con il solo trattamento emetinico: senza dubbio il resultato definitivo in questi casi è stato tardivo, *ma la pazienza dell'attesa non è stata mai delusa.* Ora io non oso negare la possibilità che particolari condizioni della parete (fibrosa, calcificata) possano ostacolare talvolta il rapido riassorbimento del liquido necrotico e che talora possono addirittura impedire questa parte della guarigione. Ma prima di operare, di vuotare, prima di stabilire delle leggi, è necessario curare con dosi generose di emetina, è doveroso domandarsi *quali danni può portare all'organismo un prodotto colliquato sterile, avvolto da capsula fibrosa e calcificata e sull'organismo intero e sull'organo portatore.* Io penso che è preferibile, quando la cura abbia raggiunto la sterilizzazione, attendere per molto tempo prima di pungere col trequarti, prima di operare. Con vera compiacenza, ma non senza meraviglia ho veduto la comunicazione del 7 maggio 1925 di Chauffard e Clémentel sulla guarigione di un « grande ascesso epatico » con la sola emetina, e l'osservazione è qualificata come « *un fatto nuovo* »; tale affermazione non ha certo sapore di novità, ma la mia compiacenza è legittima, perchè vedo così, con l'autorità del nome, tolto il veto alla cura emetinica dal capo di quella scuola, che affermava da anni essere per il grande ascesso epatico necessario, con la cura specifica, il vuotamento o l'intervento chirurgico.

Le qualità del contenuto ascessuale hanno rappresentato per Chauffard e per Ravaut guida sufficiente per la scelta della cura medica o chirurgica: essi hanno sostenuto che la cura emetinica era decisiva se l'ascesso era vivo, inutile se l'ascesso era morto, nel qual caso esso doveva entrare nell'ambito della competenza chirurgica: segno dell'ascesso vivo era il contenuto in leucociti, il color cioccolato del prodotto morboso, con consistenza vischiosa, segno dell'ascesso morto un liquido sieroso o cremoso, omogeneo, o con sospensione di piccoli grumi di colorito pallido, giallo o grigiastro, racchiudente globuli di grasso, cristalli d'acido grasso, tavolette di colesterina, leucociti in degenerazione granulo grassosa, o detrito informe d'origine cellulare e nucleare, sterile, non contenente amebe (Chauffard). Come già abbiamo detto, la nostra esperienza non può sottoscrivere a questa distinzione; non la morte o la vitalità dell'ascesso mutano la composizione del prodotto morboso; esso è il resultato di una particolarè attività dell'ameba patogena, e come tale si manifesta *dall'inizio*, quando l'ascesso non è ancora diagnosticabile ma solo reperto di autopsia, come tale si mantiene ad ascesso costituito, quando il liquido prodotto dalla necrosi colliquativa, per le sue costanti caratteristiche, si lascia riconoscere nella sua origine amebico. La distinzione di Chauffard e Ravaut se, come abbiamo dimostrato, non ha base anatomopatologica non ne ha neppure pratica; io posso dire che i miei primi successi ho ottenuti su

ascessi con pus morto, come Chauffard lo chiama, e che del pus morto nel quale si possono rinvenire amebe vive noi ci serviamo per distinguere il prodotto necrotico dell'ascesso epatico amebico, dal pus dei veri ascessi o delle cisti suppurate.

Il *contenuto in germi* dell'ascesso epatico amebico è, secondo il parere concorde degli autori, indicazione precisa all'intervento chirurgico: bisogna subito intervenire quando nel liquido estratto si riscontrano germi coltivabili. Il mio caso del '18 di guarigione di un ascesso amebico con contenuto bacterico è riportato quasi da tutti come una eccezione non sufficiente a orientare verso la possibilità di una cura medica. Per fortunata esperienza io posso addurre a tale proposito un nuovo più importante contributo: tra i miei 25 casi in 5 il liquido coltivato non è stato sterile: in un caso lo streptococco, in due lo stafilococco, in due il bacterium coli: per evitare sospetti di inquinamenti la cultura è stata più volte ripetuta. Orbene in tutti questi casi la qualità microscopica del pus non era mutata e i malati sono guariti con la sola cura medica, raggiungendo così la dimostrazione *che i germi avevano solo valore di saprofiti, sui quali ha avuto ragione la cellula epatica o le cellule mobili non appena la causa morbosa necrosante è stata vinta.* Io penso che la cura medica sia sufficiente anche in presenza di germi, quante volte il prodotto morboso mantenga i suoi caratteri d'origine protozoaria e che invece *sia da applicare la cura chirurgica quando il prodotto morboso si è trasformato in vero pus nel quale i germi piogeni cioè abbiano preso il sopravvento.*

La estrema gravità del malato rappresenta secondo molti AA. controindicazione alla cura medica; e qualche chirurgo (Fontan) consiglia di non arrestarsi e di intervenire anche se il malato è vicino al periodo preagonico. In un lontano periodo anche io ho consegnato al chirurgo il malato grave di ascesso epatico, ma nella maggior parte dei casi l'esito letale ha seguito fatalmente. In un secondo tempo la gravità del malato mi è sembrata sufficiente condizione per evitare il chirurgo e *per tentare la intensa cura emetinica,* reso edotto della innocuità di essa ed incoraggiato dai primi successi. *Il malato in gravi condizioni io ho imparato a considerare come un malarico pernicioso*: in esso la terapia principale rimane la terapia specifica generosa, coadiuvata da mezzi ausiliari, che aiutino il malato a resistere, finchè lo specifico non ha provocato i suoi effetti deleteri sul parassita. L'intervento medico deve raggiungere *le dosi curative* rapidamente senza timore: come nel malarico pernicioso, chi perde tempo in inutili tentativi con piccole dosi, perde la battaglia! Il malato di ascesso epatico, anche quando le condizioni siano gravi, tollera assai meglio iniezioni ripetute di emetina che non un atto operatorio, anche se eseguito con anestesia locale e da abili e rapidissime mani.

Un ultimo aspetto dell'ascesso epatico dissenterico resta a considerare: *la perforazione* (nei bronchi, nel peritoneo, nella pleura).

La perforazione nei bronchi è l'evenienza clinica più frequente, essa nella storia della cura medica dell'ascesso epatico amebico, costituisce la pietra miliare sulla via dell'importante conquista terapeutica, ed è merito di Chauffard di aver fissato l'attenzione del mondo medico sul problema, con un caso clinico che è rimasto classico negli annali della medicina.

L'esempio seguito rapidamente e con successo da altri servì anzi a creare la persuasione non giusta che l'emetina agisce come un rimedio specifico solo se l'ascesso è aperto all'esterno o se è vuotato. Alla chirurgia, sempre difficile delle perforazioni bronchiali, è sostituita oramai per unanime consenso la cura medica.

Purtroppo non si può dire altrettanto *delle perforazioni nella pleura, nel pericardio, nel peritoneo.* Tali perforazioni rendono necessario l'intervento e, se si tratta di perforazioni peritoneali, l'esito letale è la fine ordinaria della gravissima complicanza. Nelle perforazioni nella pleura l'intervento non è urgente ma si dimostra sempre necessario anche dopo cura lunga specifica, anche dopo ripetuti vuotamenti i quali non sono mai sufficienti ad esaurire il processo morboso.

Il campo della terapia medica dell'ascesso epatico deve essere oramai sgombrato da tutte quelle riserve e controindicazioni che sono più che il frutto di moderna esperienza, l'eredità tradizionale non controllata del passato. *Due controindicazioni alla cura medica restano*: 1) *complicante associazione bacterica, solo quando il prodotto morboso acquisti, in virtù della complicanza settica caratteri di vero pus;* 2) *la perforazione nella pleura, nel pericardio, nel peritoneo.*

Nè si possono trascurare i vantaggi oltre che immediati lontani della cura medica sull'intervento chirurgico: ne farò una rapida rassegna.

La cura medica ha ragione dell'ascesso epatico, *anche se esso è multiplo,* anche se clinicamente non si è potuta diagnosticare la molteplicità dell'ascesso stesso. Non piccolo vantaggio quando si pensi che nelle statistiche di Zancaroll l'ascesso è multiplo nel 40 % dei casi, nella statistica di Mac Callum su 300 ascessi 108 sono ascessi multipli. Il reperto anatomopatologico di soggetti operati e pur morti non raramente ha dimostrato l'esistenza di un altro ascesso nè diagnosticato nè diagnosticabile. (Mac Neille Love, ecc.). Tale vantaggio della cura medica, che io avevo elevato a grande valore è confermato nel '22 dal Rogers, il quale ebbe una « ocular proof of this occurrence » e concluse che « this success forms a fitting climax to my 20 years' Calcutta researches on amoebic diseases ».

La cura medica, specie se ripetuta, *impedisce la recidiva*: essa o può rappresentare l'effetto di una nuova migrazione dell'ameba nel fegato, oppure rappresenta la conseguenza di un tardivo sviluppo di inclusioni amebiche, rimaste tra i tessuti cicatriziali. Tre volte ho veduto recidive di ascessi epatici, *trattati chirurgicamente*: in uno a distanza di pochi mesi, in un altro a distanza di un anno, nel terzo a distanza di 7 anni.

Sebbene la pratica della cura specifica si faccia strada ogni giorno di più, esistono ancora i seguaci *della cura medica associata al vuotamento,* metodo che si potrebbe chiamare di Rogers, da colui che più fortemente lo ha sostenuto e divulgato. Anche Manson Bahr recentemente ha ottenuto resultati brillanti col metodo di Rogers. Io non appartengo alla schiera di coloro i quali temono la puntura esplorativa. Convengo che sono stati esagerati i pericoli in tema di una malattia non da piogeni ma a carattere necrotico; *io credo la pratica del vuotamento superflua perchè la guarigione avviene anche*

senza vuotamento se pur più lentamente; è inutile l'iniezione in loco dell'emetina, la quale spiega la sua azione rapidissima anche se iniettata per via intramuscolare. D'altra parte non si deve dimenticare che se il vuotamento può abbreviare il processo di guarigione qualche volta non supera per tempo il riassorbimento spontaneo dopo la cura specifica; basterà ricordare il caso di Friart che ebbe bisogno di 14 *vuotamenti ripetuti ogni* 8-12 *giorni.* Solo raramente, come in ascessi inveterati ed estrinsecati, per es., nel sottocutaneo della regione epigastrica, può sorgere la necessità di un vuotamento, ma allora bisognerà attendere e solo dopo lunga attesa a freddo si può vuotare o incidere impunemente.

Norme terapeutiche. — L'esperienza del passato in cui l'emetina, usata in piccole dosi, fallì nello scopo, l'esperienza moderna che nell'uso dell'emetina ha raggiunto dosi curative più elevate, sono le fondamenta per le norme terapeutiche nel trattamento dell'ascesso epatico amebico.

Nella pratica degli autori moderni e nella stessa nostra esperienza il preparato più adatto è *il cloridrato di emetina somministrato per iniezioni intramuscolari in soluzione al* 3-4 %. Il rimedio deve essere purissimo, meglio è se la sterilizzazione è raggiunta con temperature non superiori ad 80° con tindalizzazione delle fiale. La soluzione non deve essere vecchia, poichè a poco a poco l'invecchiamento fa perdere l'efficacia della soluzione emetinica.

Deve essere somministrata almeno nella dose di 12-15 cgr. al giorno in maniera frazionata (3-4 centigrammi per volta) *o solo con dosi curative si ottengono i resultati desiderati*: se si leggono le storie cliniche degli insuccessi si vede che la dose è stata sempre insufficiente o non ripetuta convenientemente. Chi teme le dosi alte perde tempo prezioso e, intravedendo l'insuccesso, precipita l'intervento. *L'emetina è tollerata anche da malati gravissimi,* ed io ho ancora vivo il ricordo di forti dosi sopportate da ammalati dissenterici cachettici o anasarcatici.

La dose di 12-15 cgr. deve essere ripetuta per tre quattro giorni mai più di una settimana. È opportuno non superare nel primo ciclo di cura i 70-80 cgr. di emetina, tanto più che noi abbiamo veduto costantemente essere sufficienti 30-50 cgr. del rimedio per mutare rapidamente in bene la figura del malato.

Le iniezioni devono essere praticate per via intramuscolare nelle natiche: esse se profonde producono dolore locale sopportabile, rare sono le sindromi generali, e forse dipendenti da massiva involontaria introduzione nelle vene. Poichè l'azione del rimedio ci si è rivelata come rapidissima e decisiva (caduta della febbre in 36-48 ore), non abbiamo mai sentito il bisogno di saggiare la via endovenosa, da altri lodata e consigliata come più rapida ed efficace.

L'interruzione della cura dopo il primo ciclo deve durare almeno 15-20 giorni, un periodo di tempo cioè utile perchè la carica emetinica si esaurisca. È noto che l'emetina si elimina assai lentamente e che tracce nelle urine si possono ritrovare anche dopo 50-60 giorni (Mattei). Se pur non pericolosa per la vita, la somministrazione prolungata oltre all'inevitabile astenia, può determinare sindromi paretiche che si prolungano con grave sofferenza dei malati, può favorire l'insorgenza di complicanze gravi, come la polmonite.

Un solo ciclo di cura è stato talora sufficiente ad arrestare il processo morboso amebico e a determinare il progressivo miglioramento fino alla completa guarigione. È però consigliabile ricorrere a cure intermittenti con lunghe tregue (da 15 giorni ad un mese) e per consolidare la guarigione e per continuare la cura sterilizzante dell'amebiasico, che in generale deve essere lunga e cronica corrispondente all'antichità dell'infezione. Non si può dimenticare che l'amebiasico intestinale tale rimane anche quando l'ascesso epatico è guarito dopo breve cura emetinica.

Il trattamento dell'ascesso epatico amebico non abbisogna di altri surrogati o di altri ausili terapeutici: il neosalvarsan, da solo è insufficiente alla bisogna secondo la nostra esperienza, ed è inutile associarlo alla cura emetinica dacchè questa isolatamente si mostra attiva e bastevole. Lo stovarsolo, che ottime prove ha dato nella cura della dissenteria, non è stato che io sappia ancora adoperato da solo ma in associazione con l'emetina (Chauffard).

Basterà che io accenni soltanto all'evenienza del malato grave con caratteristiche di grave intossicazione; in tali casi l'infermo abbisogna di conveniente alimentazione, di riposo assoluto a letto, di somministrazione di cardiocinetici, d'olio canforato, di rimedi topici e generali per alleviarne le sofferenze.

L'ascesso epatico amebico sottoposto ad un trattamento così regolato guarisce con la sola cura medica salvo le due eccezioni ricordate: il capitolo dell'ascesso amebico entra nel dominio delle malattie mediche, e perdendo la sua autonomia diviene una localizzazione dell'infezione amebica, passibile di cura specifica come sono passibili di cura specifica le localizzazioni epatiche della sifilide.

CONCLUSIONI.

1) Le moderne conoscenze sulle varie specie di dissenteria e sulle amebe patogene, le nozioni recenti di terapia specifica, insieme con i dati forniti dalla statistica (ascessi epatici in dissenterici, presenza di lesioni da dissenteria nell'intestino di morti per ascesso epatico), permettono di affermare che l'ascesso epatico dissenterico non è complicanza della dissenteria amebica, ma localizzazione dell'ameba dissenterica nel fegato, dove giunge per la via portale.

2) L'ameba dissenterica è la causa diretta, per le sue proprietà necrosanti, della epatite amebica. I germi comuni per lo più non prendono parte diretta nel determinismo della lesione anatomopatologica; talora si aggiungono come causa complicante il processo morboso, deformandone caratteristiche anatomiche e figura clinica.

3) L'anatomia patologica dell'ascesso epatico dissenterico è caratterizzato da un processo di necrosi colliquativa d'origine protozoaria, non da un processo piogeno; l'ascesso epatico amebico è una epatite necrotica e non un vero ascesso.

4) Il carattere macroscopico e microscopico del prodotto morboso dell'ascesso epatico amebico, estratto con la puntura o ottenuto con l'atto operativo, è costituito da detrito cellulare (necrosi) e non da leucociti e germi

(pus): tale caratteristica ha valore diagnostico per stabilire la natura dell'ascesso.

5) Nella clinica dell'ascesso, oltre ai segni comuni, vanno considerati alcuni elementi (febbre, leucocitosi, reazione di Wassermann, deformazione del fegato, dolore) come elementi utili, in particolari comportamenti, per la diagnostica della natura dell'ascesso.

6) La cura dell'ascesso epatico amebico è fondamentalmente cura medica:

a) l'emetina è rimedio specifico contro l'amebiasi intestinale e contro la localizzazione epatica dell'ameba, sia il processo al primo stadio o sia l'ascesso costituito.

b) l'ascesso epatico amebico subisce per opera dell'emetina la sterilizzazione dell'agente specifico; lentamente in secondo tempo il contenuto si riassorbe.

c) Nè grandezza dell'ascesso costituito, nè antichità dell'ascesso, nè gravità del malato sono controindicazioni alla cura medica, che, da sola, senza vuotamento, senza atto operativo, ha ragione dell'ascesso epatico amebico.

d) guarisce l'ascesso epatico amebico, anche se contiene germi, purchè questi non modifichino le qualità macro- e microscopiche del prodotto morboso.

e) se i germi trasformano il processo necrotico in processo purulento, è necessario l'intervento chirurgico, associato alla cura specifica emetinica.

f) nelle perforazioni nelle sierose è necessario associare alla cura emetinica la cura chirurgica d'urgenza; la cura medica è cura sufficiente nelle perforazioni nei bronchi.

g) gli ascessi multipli sono passibili della sola cura medica; recenti osservazioni sono probative per la guarigione di essi con la sola emetina.

7) L'ascesso epatico amebico, processo necrotico e non purulento, deve essere considerato una malattia di pertinenza medica; esso come la gomma sifilitica del fegato, è localizzazione protozoaria curabile con terapia specifica.

II.

Ospedale di S. Spirito (Sala Genga) Roma

Intorno ad una singolare forma di atrofia subacuta del fegato con parziale sclerosi disseminata a sintomatologia cirrotica[1]

per il prof. Giovanni Antonelli, lib. docente e medico primario.

Prima di addentrarmi nella illustrazione della speciale forma morbosa che è stata oggetto del mio studio, ritengo opportuno ricordare sommariamente 3 osservazioni anatomo-cliniche, pubblicate fra il 1880 ed il 1883, da Gal-

(1) Un breve riassunto di questo studio ho già comunicato al 31° Congresso della Soc. italiana di Medicina interna (ottobre 1925).

vagni, Ughetti e Mazzotti, e contrassegnate colla denominazione di *epatite interstiziale flaccida;* tali casi sembrano presentare elementi di analogia con la forma da me particolarmente osservata.

La 1ª osservazione fu pubblicata da GALVAGNI (1880): « Donna di 44 anni, che in seguito ad un parto, andò soggetta ad accessi febbrili per un lungo periodo di tempo ed a tumefazione dell'addome. 2 mesi prima di entrare in Clinica: sete, diarrea, oliguria, anoressia e dimagrimento; alla fine, tumefazione addominale, che acquistò in breve tempo un notevole volume, insieme con edemi degli arti inferiori. Fin dagli inizi di detta tumefazione, febbre quotidiana accessuale, caratterizzata da brivido insorgente nelle ore vespertine, e da cessazione nelle ore della notte con lieve senso di calore. La paziente narrava che nell'ultimo luogo di abitazione, per due stagioni estive successive, avevano infierito delle febbri periodiche. Obiettivamente: notevole frequenza respiratoria, temperatura oscillante fra 37°.4 e 38°.7, voluminosissima ascite ed evidente circolo venoso sottocutaneo, con fremito epigastrico, oliguria. In seguito a paracentesi, si palpava sotto l'arco costale il fegato non duro e apparentemente ingrandito. Dopo aver presentato delirio, allucinazioni e coma, l'inferma morì nel mese successivo al suo ingresso in Clinica. All'autopsia: pleurite destra ad essudato emorragico, ispessimento della mitrale; fegato piccolo (gr. 870), di colorito giallo-pallido, a superficie liscia in gran parte, con qualche piccola granulazione qua e là; assai flaccido; milza 7-8 volte più voluminosa della normale. All'esame microscopico: acini epatici rimpiccioliti e di forma rotondeggiante, cellule epatiche per lo più in stato di degenerazione grassa, aumento del connettivo interstiziale, che circondava uno o più acini, e costituito da cellule fusiformi e stellate, lasse fibrille ed abbondanti cellule linfoidi ».

2ª osservaz. (UGHETTI, 1882): « Giovane di 17 anni, immune da sifilide, scarso bevitore; non aveva mai dimorato in regioni malariche. Circa 2 mesi prima dell'ingresso in Clinica, dopo qualche giorno di febbre, il ventre cominciò a tumefarsi, e la tumefazione crebbe rapidamente. All'esame obiettivo: tinta subitterica, grosso tumore di milza e manifesta idrope ascite. L'infermo morì dopo circa 20 giorni di degenza. Alla paracentesi venne estratto liquido sieroso citrino, quasi limpido. All'autopsia: peritoneo lucido e pallido; fegato ridotto a 2/3 del volume normale; milza 8 volte più grande del normale; alla sezione del fegato non si avvertiva nessuna resistenza, e la superficie di sezione presentava noduletti sporgenti, di colorito giallo-rossastro, macchiati di bruno e circondati da fasci di connettivo molle e biancastro. Milza 8 volte più grande del normale. All'esame microscopico: isolotti di tessuto epatico, costituiti da parecchi lobuli e da cellule molto pigmentate e con leggera infiltrazione grassa, circondate da abbondante tessuto connettivo molto vascolarizzato e ricchissimo di cellule embrionali, specialmente attorno ai vasi; nell'interno dei noduli epatici presenza di isolette di connettivo costituite quasi esclusivamente di cellule embrionali ».

3ª osservaz. (MAZZOTTI, 1883): « Paziente di a. 19, domiciliata in zona malarica; nell'infanzia fu più volte affetta da febbri periodiche. Nell'ultimo anno, febbri a tipo terzanario, durate 15 giorni, a cui seguì splenomegalia; dopo circa 2 mesi, tumefazione dell'addome progressiva, ed oliguria. Obbiettivamente: nutrizione scaduta, colorito terreo; fegato non palpabile; vene sottocutanee evidenti; assenza di ittero; temperatura oscillante fra 37°.3 e 37°.5. La paracentesi diede luogo alla fuoriuscita di 6 litri di liquido un po' torbido, che si riprodusse, gemendo attraverso la ferita addominale; dopo la paracentesi il fegato era palpabile e non duro. In seguito ad un accesso febbrile a 41°, morte. All'autopsia: abbondante liquido, alquanto torbido nella cavità pleurica destra; liquido peritoneale torbido, peritoneo normale; cuore e vasi sani. Fegato ridotto a poco meno della metà del volume normale, di forma regolare; sulla superficie esterna, gran numero di granulazioni rotondeggianti e prominenti, il cui volume variava da una capocchia di spillo ad una noce avellana, di colorito giallo, separate da tessuto biancastro e liscio; la consistenza

era diminuita rispetto alla normale. Al taglio non si avvertiva durezza e stridore; sulla superficie di sezione spiccavano le granulazioni di colorito giallastro, sporgenti e circondate da tessuto liscio e di colorito roseo. Milza 7 od 8 volte più grossa della normale. All'esame microscopico: lesioni prevalenti alla periferia, più incipienti al centro. Aumento del connettivo interstiziale, che circondava i lobuli come accade nella cirrosi ordinaria; ma il numero degli acini circondati dal connettivo variava nei differenti punti. Dove la lesione era incipiente si vedevano più acini formare una zolla piuttosto estesa; nei punti ove la lesione era più avanzata, si vedeva il connettivo proliferante fra i singoli acini. Dunque: cirrosi polilobulare con tendenza alla forma monolobulare. Nel connettivo interstiziale spiccava sopratutto l'abbondante e quasi esclusiva presenza di cellule linfoidi; dove esse erano meno numerose si riconosceva il tessuto fondamentale formato da corpuscoli connettivali e da fibrille; nei punti ove scarseggiavano si vedevano anche infiltrazioni di globuli rossi. Vasi numerosi ed ampi, con pareti infiltrate di elementi linfoidi. Vasi biliari più numerosi che d'ordinario; essi in alcuni punti si vedevano nella sede già occupata dalle cellule epatiche, sotto forma di cordoncini di cellule epiteliali. In nessun punto esisteva connettivo fibroso, stipato, come nella comune cirrosi del fegato. I lobuli apparivano deformati, a struttura non regolare e senza la vena centrale. Alcune cellule presentavano aspetto normale, altre apparivano ingrandite od infiltrate di grasso, altre con perdita di struttura o ridotte ai soli nuclei. Si trattava dunque di un paziente malarico, affetto da epatite interstiziale ad andamento rapido. Il fegato era atrofico e granuloso, ma molle invece che duro; all'esame microscopico, risultò una cirrosi anulare e plurilobulare; ma fra gli acini epatici esisteva un connettivo non fibroso e compatto, ma costituito da giovane tessuto infiammatorio con abbondanti cellule linfoidi, e qualche emorragia ».

Le 3 osservazioni sopra riferite, quantunque differiscano per alcuni particolari soprattutto istologici, almeno per quanto riguarda il grado e l'estensione delle lesioni, presentano di comune: il decorso rapido, l'atrofia e la mollezza del fegato. Come giustamente osserva Mazzotti, queste osservazioni non hanno somiglianza con alcuni casi descritti poco prima da Hanot, di cirrosi epatica a decorso rapido, in alcoolisti, all'autopsia dei quali si trovò il fegato piccolo, granuloso, e duro per presenza di connettivo fibroso con poca abbondanza di cellule linfoidi. L'autore, per spiegare il rapido andamento, attribuiva importanza alla degenerazione grassosa delle cellule epatiche (cirrosi atrofica grassosa).

Dei 3 casi descritti dagli autori italiani, 2 si verificarono in soggetti giovani ed uno in adulto. Secondo Mazzotti, l'infezione malarica non si poteva escludere nel 1° caso, e probabilmente entrava in causa nel terzo. In tutti e 3 si potevano escludere con certezza l'alcoolismo e la sifilide; nota comune ai 3 casi era il decorso molto rapido; 2 mesi e 1/2 nella 2ª osservazione; 3 mesi nella 1ª; circa 5 mesi nella 3ª, il che costituisce un carattere differenziale importante rispetto alla cirrosi ordinaria, che suole durare parecchi anni. I malati presentavano idrope ascite e grosso tumore di milza. Microscopicamente, osserva ancora Mazzotti, si trovò un'infiammazione interstiziale, simile per la disposizione generale a quella che suole constatarsi nella cirrosi atrofica, se non che il connettivo era in prevalenza costituito da elementi giovani; in nessuno dei casi vi era presenza di connettivo fibroso e compatto come nella cirrosi comune; le cellule epatiche, benchè compresse, apparivano poco alterate. Galvagni aveva chiamato tale forma « epatite interstiziale flaccida », Ughetti « epatite interstiziale molle »; Mazzotti adottò la denomina-

zione «epatite interstiziale flaccida o cirrosi epatica flaccida». Galvagni tendeva a fare di questa forma una specie nuova di epatite interstiziale; Mazzotti pensava che la *cirrosi flaccida* dovesse costituire almeno una varietà da aggiungersi alle altre descritte dai patologi francesi.

Nel trattato di Nothnagel, Quincke ed Hoppe-Seyler ricordano i casi descritti dagli autori italiani, ma dubitano che la proprietà esterna della mollezza e flaccidezza del fegato dipendesse sempre dallo stesso processo. Nel caso di Ughetti, gli autori tedeschi ritengono che si sia trattato di una forma che differiva dall'ordinaria cirrosi per il decorso subacuto e per i caratteri del connettivo; negli altri 2 casi, quello di Galvagni e di Mazzotti, ammettono che il quadro clinico sia stato quello della cirrosi, e che forse in essi abbia avuto luogo una distruzione del parenchima particolarmente accentuata.

Per quanto diligenti ricerche io abbia fatto nella letteratura italiana e straniera, non mi è riuscito di trovare osservazioni analoghe alle 3 precedenti, o che, per lo meno, presentassero con esse il carattere comune della sindrome cirrotica a rapido sviluppo, della notevole riduzione volumetrica del fegato, e dello sviluppo di connettivo giovane e linfoide ma non fibroso e sclerotico come nell'ordinaria cirrosi, in individui non alcoolisti. Ciò mi ha indotto a segnalare la forma occorsa alla mia osservazione, forma che presenta alcune analogie cliniche ed anatomiche con le 3 sopra riferite, e se ne distacca alquanto dal punto di vista istologico. Di essa riassumerò la storia clinica, l'esame anatomo-patologico, ed esporrò con maggiori dettagli lo studio istologico.

« C. G., di a. 63, contadino, nato e domiciliato in Ardea (Roma), dove ha vissuto durante quasi tutta la sua sistenza. Nega lues ed altri morbi venerei. Alle insistenti domande se egli abbia mai abusato di vino o di altri alcoolici, afferma recisamente e ripetutamente di essere stato bevitore modestissimo, di non aver mai commesso eccessi e di non essere stato mai colto da ubriachezza. Tutto il passato morboso del paziente si riassume, per quanto egli ne riferisce, ad una lunga storia di febbri malariche, ripetutesi per molti anni, fin dall'età giovanile. Tale affermazione è avvalorata dal fatto che il paziente ha vissuto quasi sempre in Ardea, cioè in zona notoriamente malarica. Nega altre malattie degne di nota, per quanto la scarsa coltura del soggetto non dia pieno affidamento sulla esattezza delle sue affermazioni. Nel settembre 1924 ha cominciato a notare modici edemi delle estremità inferiori, che si diffusero in seguito e gradualmente dalle regioni perimalleolari fino all'altezza dei ginocchi; tali edemi si riducevano notevolmente con il riposo in letto, per farsi più manifesti durante la stazione eretta e la deambulazione. Circa 10 giorni prima di essere accolto nel nostro reparto, ha notato aumento di volume di tutto l'addome, che si è rapidamente e ripetutamente accentuato fino allo stato attuale. Fa ingresso nell'ospedale (Sala Genga) il 19 dicembre 1924.

E. O.: Condizioni generali scadute; decubito semiassiso; tipo respiratorio quasi ortopnoico. Lieve cianosi delle labbra e delle estremità. Sensorio integro. Notevole riduzione delle masse muscolari e del pannicolo adiposo. Nelle varie stazioni glandolari, presenza di gangli piccoli, mobili, indolenti, di media consistenza. Discreti edemi nelle regioni perimalleolari e pretibiali. Pupille uguali e reagenti; rotulei presenti, normali la motilità e le sensibilità. Respiro ritmico aumentato di frequenza (25), non di profondità. Polso regolare, ritmico, alquanto frequente (88). Pressione arteriosa sistolica (Braun-Katz) 140. Torace scarno, svasato alle basi; angolo epigastrico notevolmente ottuso; suono esagerato, quasi scatoloide su tutto l'ambito; margini polmonari inferiori alquanto sollevati, poco mobili nei movimenti respiratori; murmure vescicolare fievole, con scarsi ronchi e rantoli a grosse bolle.

Cuore: itto della punta al 5° spazio lungo l'emiclaveare; confine destro non debordante; aia cardiaca parzialmente coperta. Rumore sistolico dolce e

di lieve intensità alla punta; 2° tono parafonico e sdoppiato. Vasi venosi del collo turgidi; nella fossetta del giugulo è apprezzabile la pulsazione dell'arco aortico.

Addome fortemente aumentato di volume, globoso, con cicatrice ombelicale spianata. Tanto nella regione epigastrica quanto nella zona periombelicale si disegna un evidente reticolo venoso sottocutaneo. I vasi venosi sono bene appariscenti anche nelle regioni inguino-crurali. In posizione supina, è nettamente rilevabile la sensazione di fiotto addominale; ottusità nei quadranti inferiori e nelle regioni declivi dell'addome, con limite superiore, lungo la linea mediana, fino all'altezza della cicatrice ombelicale. Notevole meteorismo della regione sopraombelicale.

Nelle urine, tracce di albumina, assenza di glucosio.

Previa puntura esplorativa nel cavo peritoneale, si pratica una paracentesi, con la quale si estraggono 4 litri di liquido limpido, giallo-citrino, coi seguenti caratteri: Rivalta debolmente positiva; albumina 6 ‰; peso specifico 1009; all'esame citologico, numerosi linfociti e scarse cellule endoteliali. Dopo la paracentesi, si delimita il confine superiore dell'ottusità epatica alla 6ª costola lungo l'emiclaveare; il bordo inferiore non è palpabile. Nella metà sinistra dell'addome si percepisce nettamente una grossa tumefazione, di forma presso a poco rettangolare, diretta dall'ipocondrio sinistro verso l'ombelico, mobile attivamente e passivamente, di consistenza duro-fibrosa, a superficie liscia, con una incisura nettamente apprezzabile lungo il bordo antero superiore; il limite superiore dell'ottusità splenica risale all'altezza della 7ª costola, lungo l'ascellare media, l'inferiore si palpa circa 3 dita al di sotto dell'ombelicale trasversa.

Peso corporeo Kgr. 52.

Durante la degenza, l'infermo va soggetto a piccole elevazioni di temperatura, della durata di poche ore, per lo più vespertine, più raramente verso il mezzogiorno od a sera avanzata, oscillanti fra 37° e 37°.5, qualche volta fino a 37°.8, e soltanto una volta fino a 38°.7. Nell'ultimo periodo, per circa 10 giorni, l'apiressia è stata completa.

Reazione di Wassermann negativa.

Non ostante la somministrazione di diuretici e, per qualche tempo, le iniezioni intravenose di cloruro di calcio, la diuresi si mantiene scarsa e il volume dell'addome non accenna a diminuire, a distanza dalla paracentesi. Infatti la circonferenza dell'addome, misurata all'altezza della cicatrice ombelicale, risulta di 90 cm. tanto prima quanto alla fine di tale tentativo terapeutico.

14-1-25. Si pratica un'altra paracentesi, con la quale si estraggono cc. 6750 di liquido coi caratteri sopra accennati. Dall'orificio della puntura continua a fluire, nei giorni successivi, liquido abbondante.

La diuresi è sempre scarsa, e dalla quantità massima di 500 cc. giunge fino ad un minimo di 150-200 cc. nelle 24 ore, con peso specifico elevato e tracce di albumina. Le forze del paziente decadono rapidamente; la nutrizione organica declina progressivamente fino alle apparenze di un vero stato cachettico, la cute acquista una tinta terrea; talvolta accessi di vomito. Nell'ultimo periodo, con le evidenti note di peggioramento delle condizioni generali fanno contrasto le espressioni dell'infermo, che dice di sentirsi bene e chiede di essere dimesso (fallace senso di euforia confinante col delirio). Col progredire rapido ed incalzante della denutrizione organica, l'infermo soccombe il 12 febbraio 1925.

Necroscopia (1). — «Note di cachessia. Lievi edemi degli arti inferiori. Lieve aterosclerosi degenerativa aortica; modica dilatazione del ventricolo sinistro. Aderenze pleuriche discrete bilaterali. Enfisema polmonare; atelettasia delle basi; congestione ed edema polmonare lieve.

Idrope ascite abbondante; peritoneo normale.

Perisplenite adesiva fibrosa del polo superiore, fibrosa discreta nelle altre parti. Enorme tumore cronico di milza duro (gr. 1650), con polpa rossa uniforme, follicoli non visibili, modico ispessimento dei setti e delle trabecole.

(1) Sono grato all'illustre prof. A. Nazari per aver richiamato la mia attenzione sulla singolarità della lesione epatica e per avermi confortato del suo autorevole consiglio.

Fegato piccolo, flaccido (gr. 780), con capsula lievemente ispessita, superficie quasi liscia, meno qualche rara granulazione; parenchima variegato, giallastro alla superficie di sezione. A quest'ultima l'organo stesso non oppone resistenza nè il taglio provoca stridore. Vena porta libera; vie biliari normali.

Reni leggermente arteriosclerotici.

Testicoli normali. Pancreas normale. Intestino normale nei suoi vari tratti.

Midollo osseo dell'omero gelatinoso rosso in totalità, come gelatina di ribes; lo stesso dicasi a carico del midollo delle costole.

Nulla d'importante a carico del sistema nervoso centrale ».

In un preparato di sangue preso dalla vena del braccio del cadavere, si rileva una netta mononucleosi relativa, costituita da linfociti, monociti medi e grandi e forme di passaggio.

Midollo diafisario dell'omero: a carico della serie rossa, qualche eritroblasto; a carico dei globuli bianchi, prevalenza anche qui dei mononucleati medi e grandi, compresi i mielociti, sui polinucleati; linfociti scarsi. Assenza di parassiti malarici.

Midollo di costola: qui sono maggiormente rappresentate le forme mielocitarie, le forme di passaggio ed i polinucleati rispetto ai monociti e linfociti; a carico della serie rossa, è più frequente il reperto di eritroblasti; assenza di megaloblasti. Assenza di parassiti malarici.

Nel sangue periferico, a forte ingrandimento, si vedono innumerevoli catene di streptococchi.

Esame isto-patologico. — Ho sottoposto a vari metodi di colorazione (ematossilina-eosina, van Gieson, Weigert per le fibre elastiche, Gram, Perls) numerose sezioni di fegato, milza, midollo osseo e reni. Riferisco i risultati delle mie indagini.

Fegato (ematossilina-eosina): la capsula di Glisson appare inegualmente ispessita e dalla profondità dei tratti più spessi parte qualche tralcio connettivale intensamente vascolarizzato ed infiltrato di elementi giovani, che si addentra a guisa di chiodo nel parenchima epatico. Ampie lacune vascolari si vedono qua e là negli strati profondi della capsula. Già a medio ingrandimento appare evidente la profonda alterazione dell'architettura dei lobuli epatici. Solo in qualche raro punto è riconoscibile la venula centrale riempita di elementi del sangue, ma non distesa, circondata da tessuto epatico molto rarefatto, con capillari sanguigni turgidi. Le travate appaiono dissociate, spezzettate, e nei punti di maggiore rarefazione, ridotte a pochi elementi cellulari discontinui e sparsi qua e là in mezzo ad una rete di capillari ectasici, di cui sono discretamente riconoscibili gli elementi endoteliali. In qualche zona si nota la presenza di vere lacune fornite anch'esse di rivestimento endoteliale, più o meno ampie e ripiene di elementi del sangue, interposte fra le cellule epatiche, e che nel loro insieme presentano un aspetto angiomatoide. In parecchi tratti sclerotici si rileva la presenza di vasi numerosi ed ectasici. Lo stroma appare ispessito intorno ai rami portali e biliari, in forma di isolotti disseminati corrispondenti per la maggior parte agli spazi triangolari e costituiti da tessuto fibroso; qualche isolotto è invece costituito da connettivo giovane, cioè in gran parte da elementi rotondi e fibroblasti intercalati a sottili fibrille connettivali. Non si notano alterazioni a tipo endoflebitico. I vasi biliari sono ben conservati e non presentano alcun segno di ostruzione. A forte ingrandimento, si distinguono alterazioni cellulari di vario carattere: poche cellule appaiono distintamente impregnate di pigmenti biliari; alcune presentano dimensioni cospicue ed un grosso nucleo ricco di cromatina e con accenni di mitosi; parecchie altre appaiono voluminose e con doppio nucleo ben distinto; altre hanno un grosso nucleo di aspetto vescicoloso; i rimanenti elementi, ed in numero notevole, sono nettamente atrofici, con nucleo pallido e protoplasma di aspetto polverulento, a limiti indistinti e sfrangiati, o presentano aspetto vacuolare oppure scomparsa del nucleo, o sono ridotti a semplici blocchetti di sostanza protoplasmatica. Le alterazioni più spiccatamente regressive del parenchima non sono massimamente evidenti in immediata prossimità degli spazi di Kiernan, ma nei tratti lobulari inter-

medi fra la periferia e la zona centrale: infatti nei rari punti dove è riconoscibile la venula centrale, questa si vede circondata da cellule epatiche non apprezzabilmente alterate. Alcune cellule, infine, per la intensità della colorazione, per la netta distinzione dei contorni protoplasmatici e per l'evidenza della cromatina nucleare, offrono l'aspetto di cellule neoformate. Nei tratti di parenchima ove non appaiono che scarsi residui di cellule atrofiche e dissociate, sono più evidenti gli elementi dello stroma, l'ectasia dei capillari ed un lieve ispessimento delle fibrille connettivali. La maggior parte degli elementi bianchi del sangue contenuto nel reticolo vascolare e nelle lacune sopra accennate sono a tipo mononucleato. Nello stroma sono chiaramente riconoscibili le diramazioni portali turgide ed i vasellini biliari, circondati da connettivo alquanto ispessito, in forma di manicotti, con qualche raro accumulo di elementi rotondi. In rari punti si nota la tendenza del connettivo ad invadere il parenchima circostante; anzi per lo più, in immediata vicinanza degli spazi porto-biliari le cellule epatiche risultano meno dissociate. Si notano con una certa frequenza, nello spessore del connettivo, dei cordoncini di cellule epiteliali giovani, con nucleo intensamente colorato, protoplasma relativamente scarso, fortemente stipate le une contro le altre, cioè coi caratteri dei canalicoli biliari neoformati. In alcune zolle di sclerosi c'è abnorme ricchezza di vasi biliari, così da ricordare i così detti angiomi biliari. I piccoli isolotti di connettivo giovane, ricco di elementi linfoidi e fibroidi, non aventi rapporto con gli spazi porto-biliari, sparsi qua e là in pieno parenchima epatico, dimostrano scarsissima o nessuna tendenza ad invadere il tessuto epatico circostante. Le pareti delle sovraepatiche non appaiono, in genere, apprezzabilmente ispessite o lo sono poco; ma qualcheduna di esse è circondata da un vero manicotto di connettivo fibroso denso; in qualche altra si nota un certo ispessimento a fasci compatti nell'intima e nella media, a fibre più lasse e con modica infiltrazione parvicellulare lungo l'avventizia. All'intorno di qualche rara venula centro-lobulare è visibile una lieve infiltrazione di elementi giovani con tendenza ad insinuarsi fra le cellule epatiche. I rami dell'arteria epatica appaiono lievemente ispessiti ed alcuni con jalinosi della parete. Alla periferia degli spazi porto-biliari si nota in qualche punto una certa tendenza dei giovani elementi ad infiltrarsi fra le travate epatiche, ed appena qualche lieve accenno alla formazione di un anello che non è mai completo. In un punto si nota una stria di connettivo giovane che riunisce a mo' di ponte due focolai di sclerosi. La distribuzione dei singoli spazi porto-biliari è del tutto alterata rispetto al tipo anatomico normale; infatti fra i tratti sclerotici sono interposte ora larghe zone, ora zone notevolmente ridotte di tessuto epatico. In pochi punti si notano strie isolate di connettivo, costituito da fibrille tenui e da elementi cellulari giovani.

Nelle zone ove è più evidente l'aspetto angiomatoide del reticolo vascolare, fra i capillari turgidi e tortuosi appaiono intercalati i residui di travate epatiche, assottigliate e atrofizzate e con qualche accumulo di elementi connettivali giovani; in qualche zona le travate assottigliate si presentano di aspetto omogeneo, quasi prive di struttura e con la completa scomparsa dei nuclei.

A forte ingrandimento: molte delle cellule più intensamente alterate presentano il protoplasma di aspetto spugnoso o polverulento, il nucleo pallido con cromatina raccolta alla periferia e di apparenza vescicolosa; altre presentano il nucleo atrofico e con segni di cromatolisi; in qualche punto si vedono evidenti segni di carioressi, cioè blocchetti di cromatina nucleare sparsi tra i frammenti protoplasmatici. Frequentissime le cellule atrofiche, rattrappite, ridotte ad un nucleo piccolo, con cromatina rarefatta ed accumulata in forma di un sottile cercine periferico, circondato da un alone di protoplasma pallido e granuloso. In alcune delle cellule meglio conservate sono visibili i corpuscoli nucleolari. Il reticolo nucleare appare per lo più a maglie piuttosto rade e di aspetto vescicoloso; in alcune il nucleo è del tutto scomparso e si ha impregnazione biliare. Si vedono anche cellule a nucleo gigante, talora a forma bitorzoluta o lobata, ricco di cromatina, disposta in granuli densi, accanto ad elementi con scarso protoplasma, quasi di aspetto linfoide.

Gli elementi a grosso nucleo ipercromatico si trovano spesso raggruppati. Dei grossi nuclei alcuni appaiono pallidi, rigonfi, come idropici, altri iper-

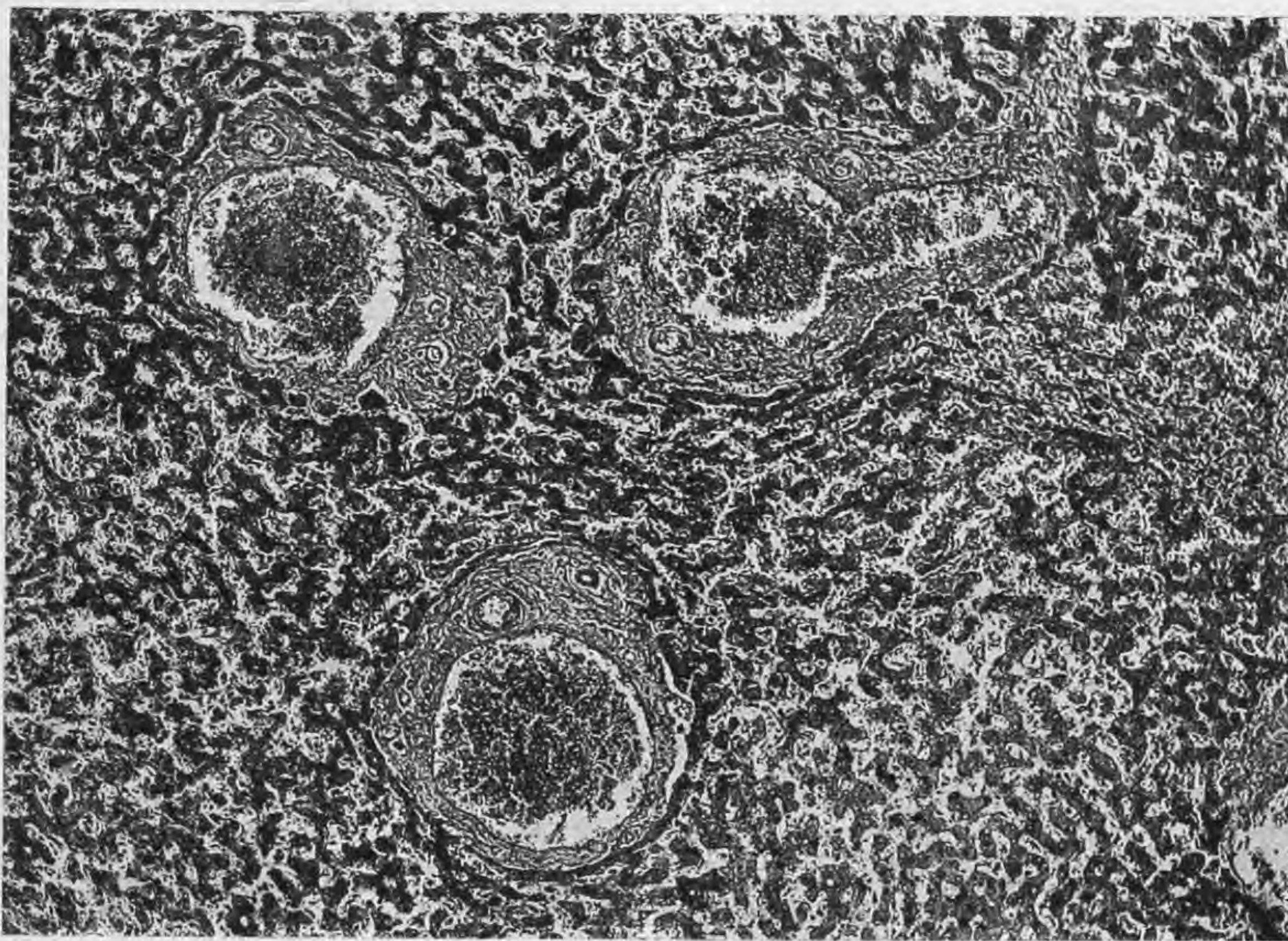



FIG. 1. — Microfot. (Obb. 4; oc. 3).

Fegato (ematossilina-eosina): evidenti zone di sclerosi a disposizione insulare ed in forma di manicotti avvolgenti i rami della vena porta, che appaiono fortemente beanti, ed includenti gli stessi vasi biliari. A destra, da una delle chiazze di sclerosi si vede partire qualche prolungamento connettivale; il parenchima epatico interposto appare in forma di travate assottigliate, tortuose e spezzettate.

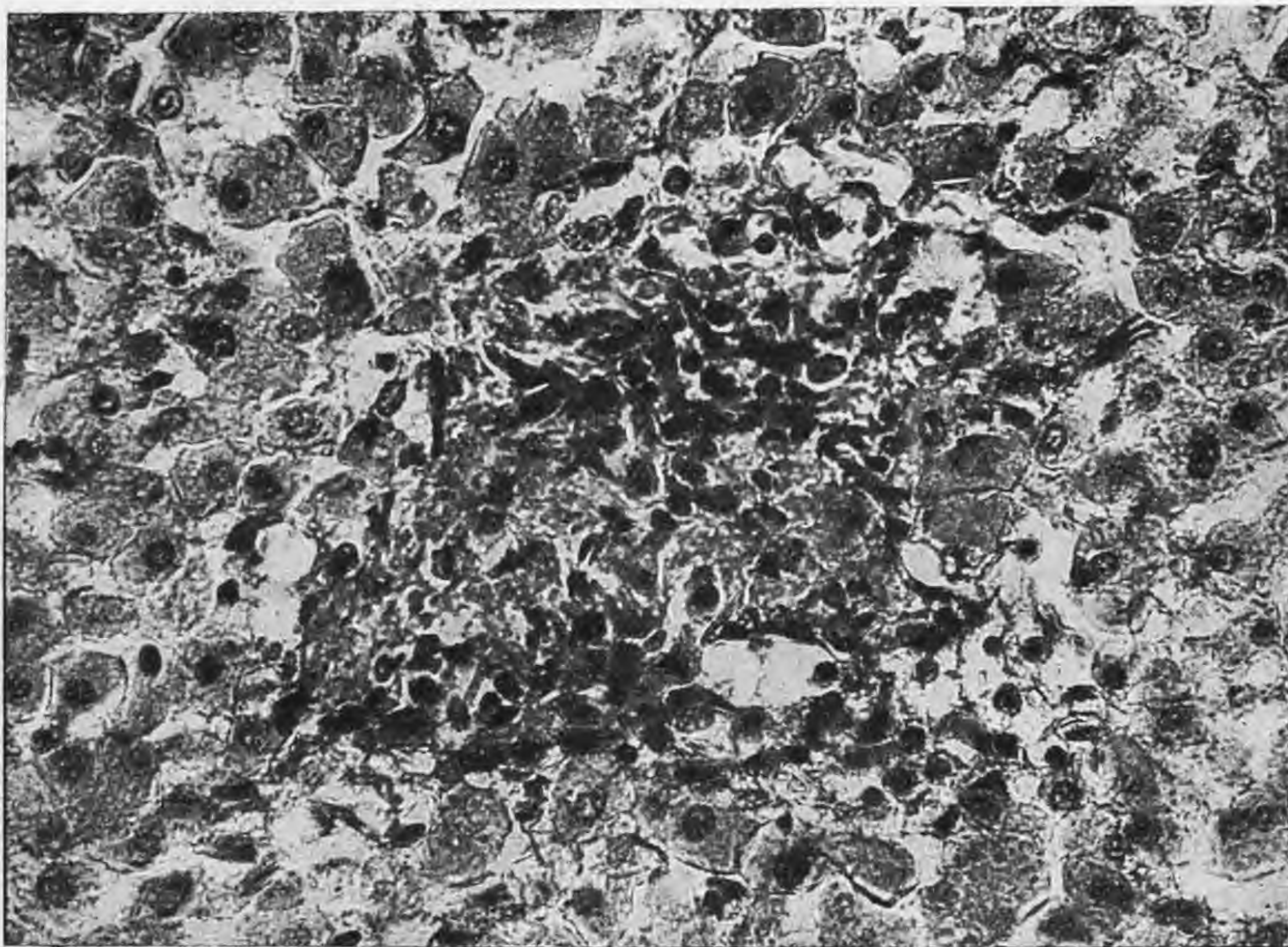



FIG. 2. — Microfot. (Obb. 6; oc. 3).

Fegato (van Gieson): al centro, una zolla di connettivo giovane neoformato, non sistematizzato intorno a formazioni vascolari, principalmente costituito da elementi linfoidi e fusati e scarse fibrille connettivali; alla periferia di tale zolla, parziale scomparsa e rarefazione delle cellule epatiche, con evidenti elementi d'infiltrazione parvicellulare.

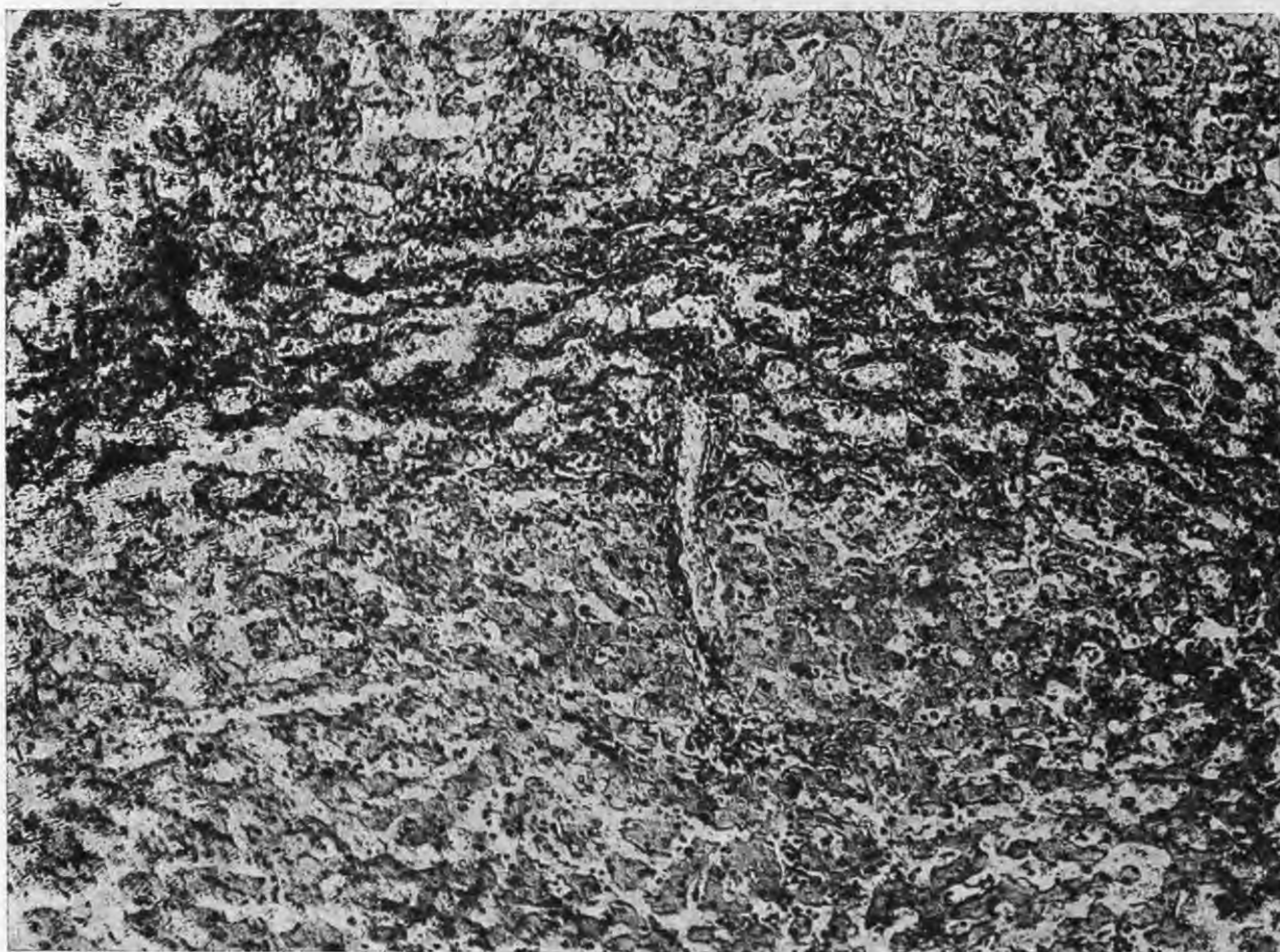



FIG. 3. — Microfot. (Obb. 4; oc. 3).

Fegato (van Gieson): fra il 3° sup. e il 3° medio del campo è visibile una zona di neoformazione connettivale, i cui elementi, procedendo da un focolaio di maggiore addensamento situato a sinistra, si dispongono in forma di strie, che seguono l'impalcatura delle travate epatiche e sono principalmente rappresentati da elementi fusati e da tenui e delicate fibrille; fra dette strie si vede la rete dei capillari più o meno fortemente ectasici.

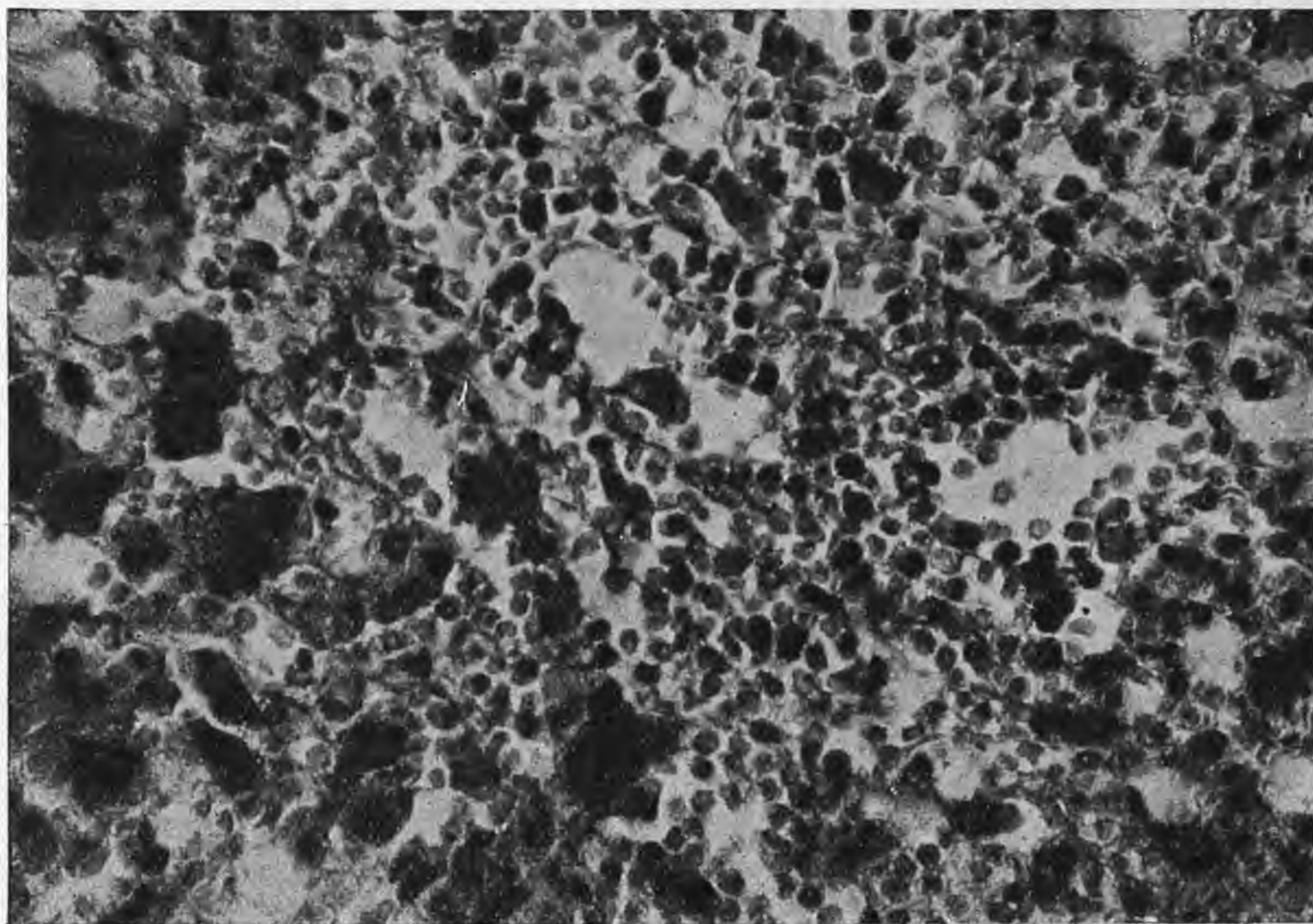



FIG. 4. — Microfot. (Obb. 6; oc. 3).

Fegato (ematossilina-eosina): a sinistra, tessuto epatico rarefatto e costituito da cellule sparse, atrofizzate e senza la regolare disposizione in travate, con evidente dilatazione dei capillari sanguigni; al centro e a destra della figura, la rarefazione del tessuto epatico è estrema, ed al suo posto si vede una ricca rete di capillari e lacune, ripieni di elementi sanguigni, che nel loro insieme presentano un aspetto angiomatoso.

FIG. 5. — Microfot. (Obb. 6, oc. 3).
Fegato (ematossilina-eosina): appaiono evidenti le cellule epatiche voluminose, ipertrofiche, spesso con doppio nucleo, frammiste ad altre cellule atrofiche, degenerate e rarefatte. Fra queste ultime appaiono più numerosi gli elementi linfoidi e fusati.

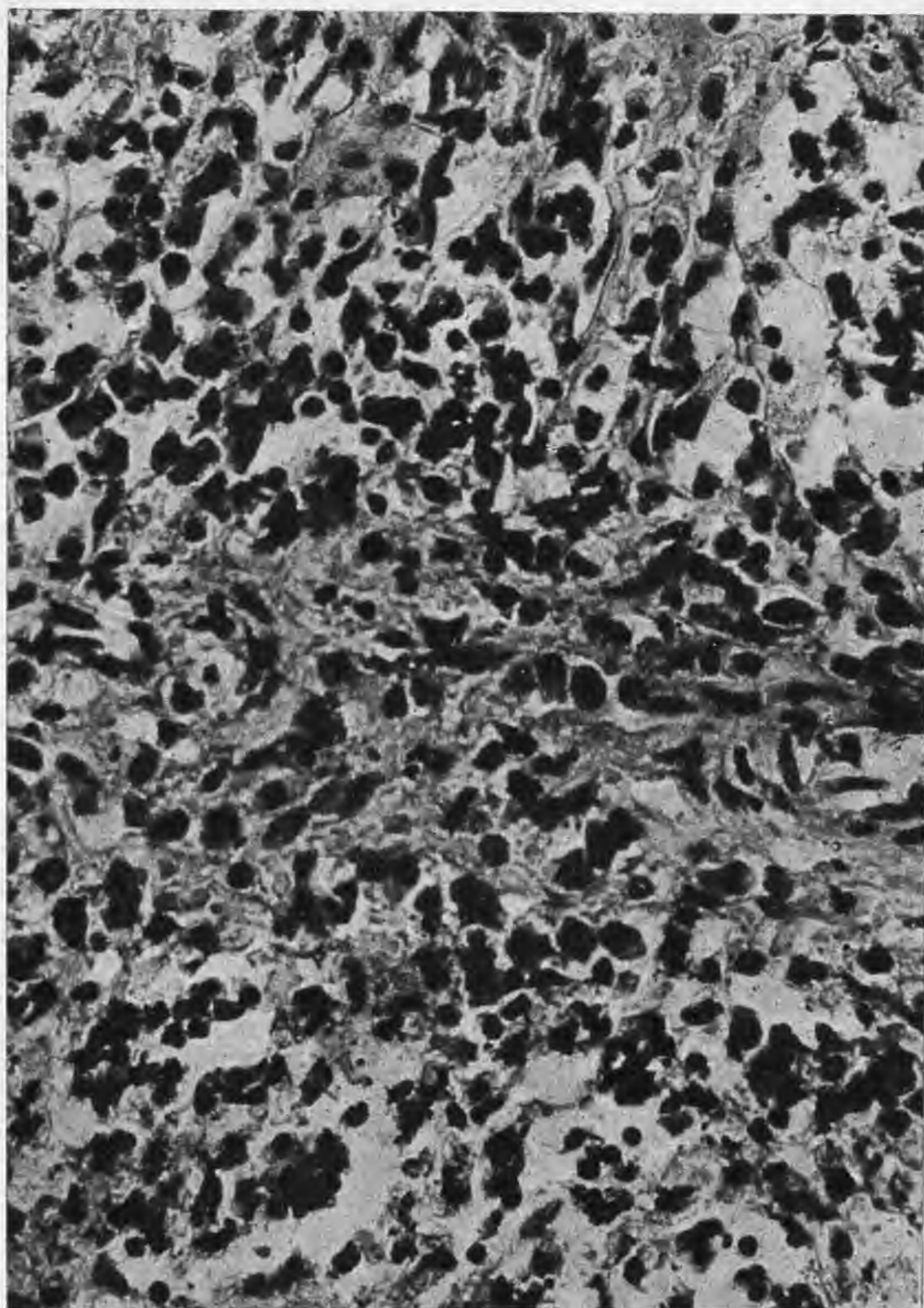



FIG. 6. — Microfot. (Obb. 7; oc. 3).
Milza (van Gieson): nel 3° sup. del campo sono più manifesti i fenomeni di iperplasia cellulare a carico degli elementi della polpa splenica ed una modica dilatazione dei

cromatici tanto sull'orlo nucleare quanto intorno al corpuscolo nucleolare rigonfio. In altre la cromatina è addensata in piccoli blocchetti irregolarmente distribuiti: la forma del nucleo è rotonda, ovalare, quadrangolare, cilindroide, sinuosa o reniforme, ecc. Nelle cellule più ipertrofiche è più evidente l'infiltrazione biliare. Nei tratti ove le cellule epatiche sono del tutto scomparse, si vede al loro posto un reticolo a filamenti delicati, che circoscrivono qua e là maglie o spazi ampi quanto l'elemento cellulare scomparso. In altri elementi il protoplasma è gremito come di vacuoli disseminati. Si nota anche qualche rara cellula voluminosa carica di granuli di emosiderina; questi si trovano più abbondantemente in alcuni tratti ove maggiormente spicca il reticolo vascolare, in piccola parte liberi, in maggior parte inclusi in cel-

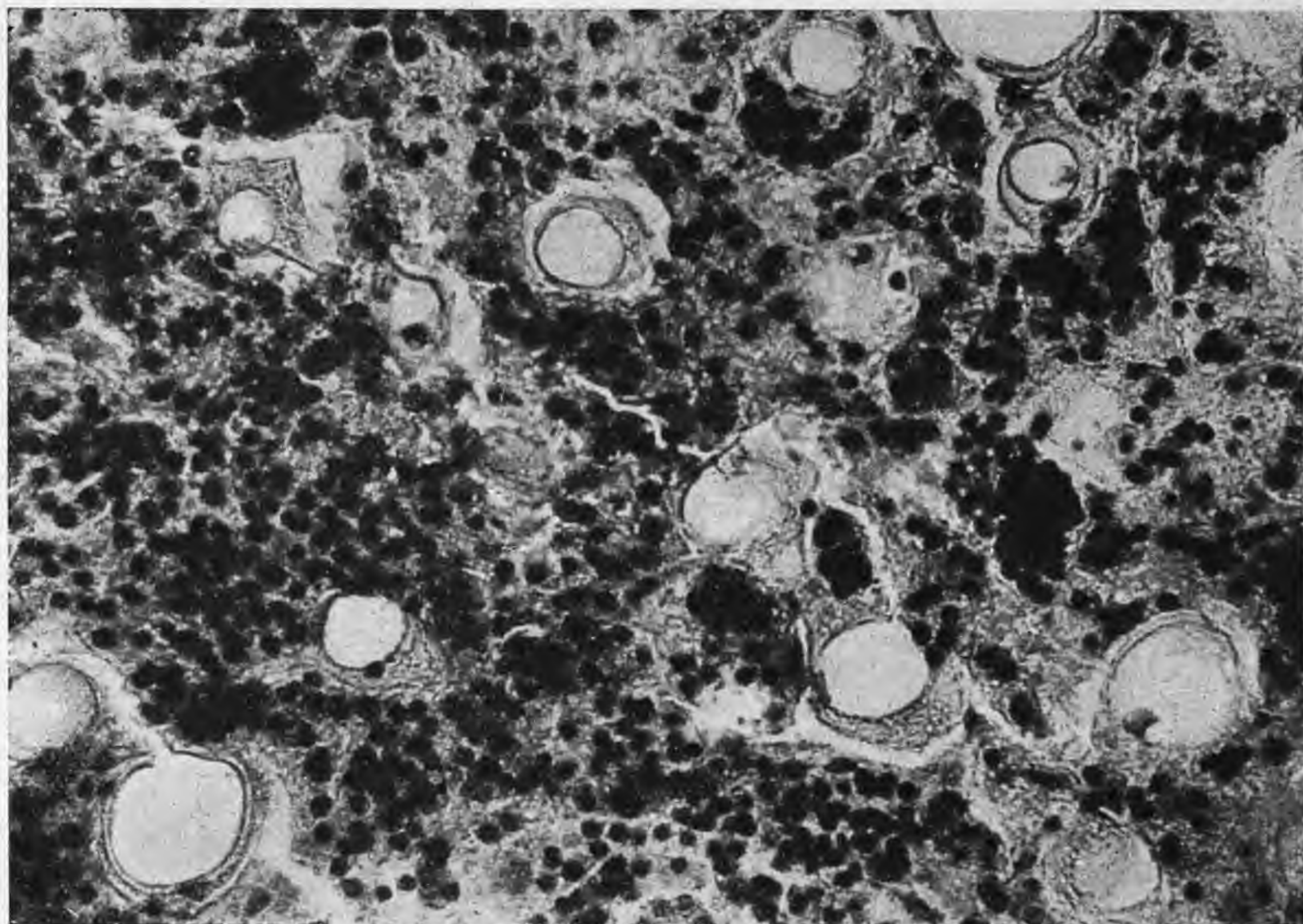



FIG. 7. — Microfot. (Obb. 6; oc. 3).
Midollo della diafisi omerale (ematossilina-eosina): oltre ai segni di intensa iperplasia degli elementi midollari, più spiccata specialmente nella parte sinistra del preparato, si vedono numerose areole di forma presso che circolare, prive di contenuto e circondate da un cercine di spessore variabile e di aspetto omogeneo.

lule mononucleate ed anche negli stessi elementi parenchimali. Nel connettivo neoformato alla periferia degli spazi porto-biliari si vedono fasci di fibrille, esili in alcuni punti, in altri più spessi, fra le cui maglie si notano elementi rotondi o di aspetto linfoide, od ovalari, a bastoncello, a clava e fusati. Presenza di zolle ove il tessuto epatico è completamente scomparso e dove si nota intensa infiltrazione ematica. Immediatamente all'intorno di qualche ramo portale, si nota intensa infiltrazione di giovani elementi e di fibre connettivali lasse. Alcune propaggini che il tessuto di sclerosi periportobiliare manda nello spessore della sostanza epatica, presentano abbondanza estrema di capillari sanguigni che decorrono entro un tessuto connettivale lasso, ed in qualcuna di esse preponderano gli elementi giovani, rotondi e fusati. Qua e là fra le travate di cellule epatiche, si vedono accumuli di cellule in prevalenza linfoidi, con rari leucociti a nucleo polimorfo. Da una zolla di connettivo in parte jalino ed in parte vascolarizzato ed infiltrato di elementi giovani e fusati, si dipartono esili strie connettivali, ricche di elementi endotelioidi, che ripetono perfettamente la disposizione e il decorso delle travate epatiche, e circoscrivono una rete di capillari identica a quella dei capillari intralobulari, come se il connettivo avesse preso il posto delle cellule epatiche disfatte o degenerate, o i nuclei di queste ultime avessero preso parte alla neoformazione.

È degna di nota la presenza qua e là di abbondanti accumuli di streptococchi, entro le lacune vascolari.

Van Gieson: si notano, oltre molte delle particolarità sopra descritte, i seguenti dettagli: qualche accenno di incipiente formazione di connettivo non che d'infiltrazione parvicellulare intorno alle vene sopralobulari; entro il lume di una di esse, un gruppo di cellule epatiche, in parte necrotiche, in parte con protoplasma atrofico e nucleo picnotico (embolie epatocellulari?). Un altro accumulo di cellule epatiche atrofiche e con nucleo picnotico si vede nel lume di una ramificazione portale. In uno spazio porto-biliare l'infiltrazione parvicellulare è prevalente intorno all'arteriola ed al vaso biliare. È evidente l'ispessimento del reticolo intercellulare. Nella capsula i fasci connettivali sono addensati specialmente in profondità, e la capsula stessa si continua in alcuni punti con focolai di sclerosi incipiente che invadono il parenchima epatico (sclerosi sottocapsulare). In altri punti dalla profondità della capsula emergono cordoni fibrosi meno ricchi di elementi cellulari e più ricchi di fibre collagene. Anche a breve distanza dalla capsula qualche focolaio di sclerosi molle, cioè con discreto numero di elementi cellulari giovani e fasci di fibrille connettivali tenui; isolotti di sclerosi giovane si trovano anche a maggiore profondità, costituiti da elementi linfoidi, fusati e fasci di connettivo ad andamento tortuoso. Sono evidenti le zolle connettivali periporto-biliari in forma di mantello; in nessun punto si nota formazione di anelli come nelle comuni cirrosi. In un campo dove si rileva rarefazione progressiva, dalla periferia al centro, delle cellule epatiche, di cui però alla periferia si vedono alcune di tipo ipertrofico o binucleate, si nota un reticolo connettivale a trama delicata verso la periferia, che si continua col reticolo intercellulare del parenchima circostante; verso il centro i filamenti della trama si ispessiscono e confluiscono in un blocchetto di connettivo, dove appaiono più numerosi gli elementi linfoidi e fusati. Queste formazioni sono immerse in pieno parenchima, con completa scomparsa delle cellule epatiche, non lasciano riconoscere nè vasi venosi nè canali biliari, e tendono a penetrare nel circostante parenchima, continuandosi insensibilmente con il normale stroma intercellulare. In un lobulo, di cui è riconoscibile la venula centrale, si vede all'intorno di essa un maggiore ispessimento delle fibrille, come anche dalla periferia di una vena sopralobulare si vede partire una propaggine di connettivo a delicate fibrille. Qualche zolla di connettivo fascicolato con numerosi elementi giovani si vede intorno ad un gruppo di vasi e capillari che nel loro insieme hanno aspetto angiomatoso. In un punto due spazi porto-biliari si congiungono per mezzo di un ponte di connettivo riccamente vascolarizzato e con canalicoli biliari neoformati.

Weigert: nella capsula le fibre elastiche formano stratificazioni più compatte alla periferia, più lasse in profondità e nei tratti di neoformazione connettivale descritti al di sotto della capsula stessa, e tanto più esse spiccano quando più è adulto il connettivo. Le zolle fibrose descritte in corrispondenza degli spazi porto-biliari come anche delle vene sopralobulari e dei setti propriamente detti, sono assai evidenti per la caratteristica colorazione ed abbondanza delle fibre elastiche. Esse appaiono manifeste anche nei prolungamenti connettivali che dagli spazi porto-biliari tendono ad insinuarsi nel tessuto epatico, non che nelle neoformazioni connettivali recenti a tipo insulare sparse qua e là nel parenchima. In complesso, la colorazione specifica delle fibre elastiche rende ancor più appariscente la distribuzione del connettivo preesistente e neoformato. Notevole è anche l'abbondanza di tessuto elastico intorno ai vasi sanguigni, specialmente dove si rinvengono le formazioni di aspetto angiomatoide sopra descritte. Nei punti ove la neoformazione connettivale è giovane, la trama delle fibrille elastiche è molto delicata ed a filamenti sottili.

Milza. — Nei preparati all'ematossilina-eosina: capsula ispessita con modica infiltrazione parvicellulare negli strati superficiali in alcuni tratti, ed in altri con fasci piuttosto stipati alla periferia, più lassi, vascolarizzati e ricchi di elementi fusati in profondità. Evidente ispessimento delle trabecole ed anche del connettivo perivascolare. Setti abbondantemente vascolarizzati. Follicoli non riconoscibili, per lo meno nella loro integrità anatomica. Zone di tessuto splenico intensamente congeste e con elementi cellulari

relativamente scarsi, si alternano con altre zone ampie, dove i cordoni di Billroth appaiono nettamente ispessiti rispetto all'ampiezza dei seni, e ricchi di elementi cellulari. Nelle zone iperemiche i globuli sanguigni infiltrano anche i cordoni a tutto spessore. Dei follicoli, qualcuno è ridotto ad un piccolo residuo di tessuto linfoide; di altri permane l'arteriola centrale circondata da un blocco di connettivo adulto, intorno a cui fanno corona elementi connettivali giovani. Abbondanti elementi linfoidi nell'interno dei vasi e capillari sanguigni, che in molti punti per la loro abbondanza e beanza presentano anche qui un aspetto quasi angiomatoso. Dalle trabecole partono prolungamenti costituiti da una rete di filamenti connettivali piuttosto densi e di aspetto jalino, ricca di elementi rotondi, fusati ed endotelioidi. Tale reticolo si perde gradatamente e insensibilmente nello stroma della polpa.

Gli endoteli di rivestimento dei capillari e delle lacune sanguigne sono per lo più ben conservati, e in alcuni appaiono rigonfi e sporgenti nel lume. Non si nota abnorme pigmentazione dei seni e dei cordoni, come anche a carico del connettivo trabecolare. Si vedono soltanto rare cellule giganti includenti scarsi granuli di pigmento.

A forte ingrandimento, nello spessore dei cordoni si vedono globuli rossi più o meno abbondanti, elementi linfoidi, grossi mononucleati, altri elementi con nucleo ovalare, fusato, a clava, a triangolo, e numerosi elementi con nucleo allungato, a bastoncello, di aspetto endotelioide. Le cellule a nucleo più voluminoso presentano scarsa cromatina nucleare e spesso un aspetto vescicoloso. È anche frequente il reperto di cellule con protoplasma intensamente colorati ed a bordi netti, nucleo per lo più eccentrico, rotondo, con cromatina addensata alla periferia e circondato da un sottilissimo alone chiaro, aventi forma a pera, a castagna, ecc., e che presentano un aspetto epitelioide. Il reticolo dei cordoni presenta qua e là ispessimento delle fibrille connettivali, a tipo nastriforme, a decorso flessuoso, in forma di maglie e fenestrature entro cui si riscontrano gli elementi sopra descritti.

Tale aspetto non è però generalizzato, anzi molte zone presentano una trama a filamenti sottili. Gli elementi di aspetto epitelioide sopra accennati si vedono non di rado aggruppati intorno ai vasi sanguigni. Qualche grosso elemento splenico presenta un doppio nucleo. Nell'interno dei vasi sanguigni e dei seni prevalgono, fra gli elementi della serie bianca, i linfociti ed i mononuclati medi e grandi, scarseggiano i leucociti a nucleo polimorfo. Tanto nello spessore dei cordoni quanto nell'interno delle lacune sanguigne notasi la presenza di qualche eritroblasto. La maggior parte dei follicoli non sono più riconoscibili che per l'arteriola propria, di aspetto jalino, intorno a cui si rilevano note di fibroadenia; nei tratti periferici, fra le maglie del reticolo fibroadenico, si trovano più o meno numerosi elementi linfoidi, dei grossi mononucleati simili agli elementi epitelioidi sopra accennati, insieme con frequenti elementi fusati od a bastoncello. Nella polpa non mancano anche grosse cellule a confini protoplasmatici ben distinti, con nucleo relativamente piccolo, a scarso contenuto di cromatina, di forma rotonda od irregolare, costituenti un'altra varietà di elementi di apparenza epitelioide. Tali cellule si vedono aggruppate specialmente a ridosso delle trabecole intensamente vascolarizzate. Presenza di qualche elemento gigante a 2-3-4 nuclei. Le vene presentano spesso la parete di aspetto jalino, ma senza note di endoflebite o di trombosi. Le arterie di medio calibro presentano un lieve ispessimento dell'intima ed una notevole ricchezza di elementi muscolari a carico della media.

Frequenti appaiono gli accumuli di diplo-streptococchi prevalenti nell'interno delle lacune sanguigne. Un certo grado di fibroadenia si rileva anche a carico del reticolo della polpa (aspetto jalino e nastriforme del reticolo); nei punti di maggiore ispessimento del reticolo si constata evidente iperplasia degli elementi endotelioidi. Nell'interno delle lacune sanguigne è visibile qualche raro eosinofilo del tipo metamielocitico. Notevoli i tratti con ricca rete di capillari sanguigni ampi di aspetto angiomatoso, e di seni fortemente distesi dagli elementi del sangue, anche nelle immediate adiacenze delle trabecole; in parecchie zone i seni distesi ed ampi coesistono con evidente ispessimento del reticolo dei cordoni, spesso a tipo fibroadenico; in altre invece i cordoni appaiono assottigliati rispetto all'ampiezza dei seni.

Van Gieson: si conferma il modico ispessimento della capsula, speciè in alcuni tratti, dove i fasci appaiono alla periferia più stipati e compatti. Notevolmente ispessiti si dimostrano tanto i setti quanto le trabecole. Nei primi i fasci di connettivo appaiono densi, tortuosi; nelle seconde formano una rete di tessuto fascicolato, intorno alle arterie e stratificazioni concentriche intorno alle ramificazioni venose; il tessuto stesso si rarefa ed è costituito da fibre più esili alla periferia, dove si continua insensibilmente col reticolo proprio della polpa. Nei tratti più riccamente vascolarizzati si vedono strie di connettivo sparse irregolarmente e costituite da fibre, che qua e là si addensano in blocchetti o cordoncini tortuosi e sfrangiati, che passano gradatamente in un reticolo più tenue, le cui maglie rappresentano spesso un evidente ispessimento a tipo fibroadenico del reticolo polpare. Tali strie e cordoni sono più evidenti ed abbondanti dove la polpa appare meno vascolarizzata e dove è più frequente l'aspetto della fibroadenia. Qualche follicolo, riconoscibile per l'arteriola propria, è del tutto trasformato in un blocco di tessuto fibroso compatto. In qualche altro si vede l'arteriola trasformata in una zolla di sostanza jalina circondata da un tessuto di sclerosi, che alla periferia si dirada in un reticolo più delicato di aspetto fibroadenico.

A forte ingrandimento si vede che l'ispessimento delle fibre collagene è parziale e non interessa mai l'intero spessore dei cordoni; ha per lo più l'aspetto di un reticolo, formato da filamenti di spessore variabile, che qua e là presentano delle nodosità e circoscrivono le maglie entro cui sono contenuti gli elementi cellulari propri della polpa.

Naturalmente tale struttura reticolare non è più riconoscibile là dove si ha formazione di grosse strie o blocchetti di connettivo denso.

Weigert: nella capsula appaiono scarse le fibre elastiche negli strati superficiali, abbondanti negli strati medi, meno numerose negli strati profondi, immediatamente a ridosso del parenchima. Sono discretamente abbondanti nei setti, e lungo le trabecole, specialmente intorno alle formazioni vascolari. Così pure risultano abbondanti, ma non nella stessa misura, nelle zolle di connettivo neoformato. Scarso è lo sviluppo di tessuto elastico nei follicoli sclerotici, ed ancora più scarso e meno appariscente nello spessore dei cordoni di Billroth, salvo nei tratti che costituiscono la zona di passaggio fra le trabecole ed i cordoni stessi.

Midollo osseo (diafisi omerale). — Nei preparati all'ematossilina-eosina: sono nettamente rilevabili la trasformazione del midollo diafisario normale in midollo rosso e la ricchezza di elementi cellulari, che si trovano qua e là accumulati in focolai di varia estensione. Sono visibili, in gran numero, delle areole circolari perfettamente vuote di contenuto, che, nei tratti ove appaiono più abbondanti, conferiscono al tessuto un aspetto alveoliforme. La loro ampiezza è molto variabile, e fra di esse è interposto il tessuto midollare, nel quale si vedono commisti in varie proporzioni gli elementi della serie bianca e rossa. Tali elementi preponderano nei tratti dove le areole sono più scarse e meno ampie. Gli elementi cellulari sono accumulati o in forma di cordoni o di zolle irregolari, di varia estensione. Tanto le vene quanto le arteriole non presentano per lo più speciali alterazioni della parete; salvo le note di recente trombosi in qualcheduna di esse insieme con la jalinosi della parete stessa. Nei piccoli vasi tale processo di obliterazione non è infrequente; alcune arteriole presentano una certa iperplasia degli elementi muscolari ed elastici. Si vedono anche nel midollo degli accumuli di cocchi nell'interno dei capillari sanguigni, e intorno ad essi, come negli altri organi, non si notano alterazioni di carattere infiammatorio. In alcune zone spicca un'intensa iperemia rappresentata da una rete di capillari sanguigni turgidi, con endotelio ben conservato, e decorrenti nello spessore di un tessuto poco ricco di elementi cellulari; in altri tratti invece il tessuto midollare risulta più ricco di elementi cellulari e meno vascolarizzato. Ma anche dove non è evidente la presenza di capillari veri e propri, il tessuto midollare risulta dove più dove meno infiltrato di elementi del sangue. In alcune delle areole sopra ricordate si vede qualche nucleo appiattito addossato alla periferia. Nell'interno dei capillari e delle lacune sanguigne, si vedono, per quanto riguarda la serie bianca, linfociti, mononucleati grandi, leucociti a nucleo polimorfo, forme di passaggio, mielociti specialmente eosinofili; addossati alla parete dei capil-

lari, elementi endoteliali più o meno rigonfi. Nelle zone ove spiccano le note di iperplasia cellulare si rilevano abbondanti accumuli di elementi linfoidi e di mononucleati grandi, fra cui spiccano i grossi elementi del tipo mielocitico a granulazioni spesso eosinofile, non che grosse cellule a protoplasma non differenziato e basofilo, spesso con presenza di nucleoli, del tipo mieloblastico, disseminate per lo più, ma in alcuni punti aggruppate in piccoli accumuli (nidi o focolai mieloidi); talora si notano accumuli di mielociti eosinofili extravascolari. Qua e là si vedono tipici megacariociti, e frequenti fagociti con protoplasma abbondante carico di pigmento ocraceo, di cui si vedono anche accumuli extracellulari; si distinguono alcune cellule, di forma triangolare, a nucleo eccentrico, con cromatina disposta nettamente a raggi di ruota, che ricordano l'aspetto delle cellule plasmatiche. A carico della serie rossa, è frequente il reperto di globuli rossi nucleati, per lo più del tipo normoblastico ortocromatico, che nelle lacune sanguigne sono anche accumulati in forma di nidi eritropoietici; raro è il reperto di megaloblasti a protoplasma basofilo; in qualche eritroblasto si notano fenomeni di carioressi.

Lo stroma è costituito da un reticolo di aspetto per lo più omogeneo e jalino, modicamente e irregolarmente ispessito. I suoi elementi sono principalmente costituiti da cellule endotelioidi, fusate, e da frequenti cellule a nucleo eccentrico, per lo più rotondo, piccolo, oppure ovalare od irregolare, pallido, con protoplasma abbondante e scarsamente colorato. In alcuni punti i grossi elementi del reticolo si aggruppano quasi in forma di sincizio. Alcune cellule si presentano prive di nucleo e con una massa protoplasmatica di aspetto vacuolare.

Weigert: il tessuto elastico è evidente soltanto intorno ai vasi sanguigni.

Reni. — Nei preparati all'ematossilina-eosina: capsula più o meno ispessita, con vene spesso turgide e in alcuni punti con evidenti depressioni fibrose che s'insinuano nella corticale; gli strati più profondi della capsula appaiono più ricchi di elementi fusati, e qua e là si continuano con focolai d'infiltrazione parvicellulare a sede corticale. Vaste chiazze necrotiche, dove non è più possibile la netta distinzione fra lo stroma ed i tubuli, i cui elementi cellulari sono completamente disfatti e irriconoscibili, salvo per qualche sezione di tubulo superstite. Alla necrosi partecipano evidentemente anche i glomeruli; nello spessore delle chiazze necrotiche si riconoscono i vasi sanguigni jalinizzati e trombizzati. A carico delle piccole arterie, si nota evidente ispessimento e jalinosi dell'intima e una certa ricchezza di elementi muscolari ed elastici a carico della media.

Intorno ai vasi di medio calibro appare evidente l'aumento del connettivo, che in alcuni tratti è prevalentemente costituito di elementi giovani; questi si vedono anche accumulati, in forma di mantello, intorno ad alcuni vasi preglomerulari, o intorno al punto di emergenza dei vasi efferenti. Qualche arteriola è del tutto trasformata in un blocchetto fibroso. Nei tratti ove spiccano i focolai d'infiltrazione perivascolare, i tubuli contorti appaiono profondamente alterati, cioè gli epiteli sono per la maggior parte necrotici, privi di nucleo, non che sfaldati nell'interno del lume tubulare.

Nella sostanza midollare, si nota soltanto un modico ispessimento, a tratti, e con scarsa infiltrazione parvicellulare, del connettivo intertubulare, e in ogni modo più accentuata intorno ai vasi sanguigni; l'epitelio dei tubuli retti è per lo più ben conservato, salvo in alcuni i segni di parziale sfaldamento. Tanto nei tubuli contorti quanto nei retti si vedono non rare sezioni di cilindri. Dei glomeruli, molti non presentano importanti alterazioni; altri le note di una parziale sclerosi (povertà di nuclei, ispessimento e jalinosi del reticolo, e talvolta capsula ispessita obliterata e circondata da un cercine fibroso); altri la completa trasformazione in un blocco fibroso; altri ancora la distensione delle anse vascolari ed iperplasia dei nuclei. Nella maggior parte delle capsule di Bowman si nota assenza di alterazioni a tipo proliferativo od essudativo. Nel tessuto si trovano qua e là disseminati dei focolai di sclerosi jalina, massimamente evidenti intorno ai vasi sanguigni: tali focolai sono costituiti ora da elementi connettivali giovani, ora dal connettivo adulto.

Nei preparati al *Van Gieson* si conferma l'ispessimento della capsula, i cui fasci connettivali si addensano specialmente intorno ai vasi sottocapsu-

lari, che in alcuni punti costituiscono delle formazioni di apparenza angiomatosa. Si confermano anche le note di sclerosi parziale di alcuni glomeruli e il modico ispessimento fibroso delle capsule di Bowman. Evidente aumento del connettivo intorno ad alcune arteriole, non che nelle zone di aspetto necrotico, ove forma una rete a fasci tortuosi più o meno spessi. Nel rimanente parenchima il connettivo forma intorno ai tubuli un reticolo più regolare ed a maglie sottili, i cui filamenti però in alcuni punti si ispessiscono o si addensano in blocchetti fibrosi. Modico ispessimento dell'intima nelle grosse vene e note di periflebite fibrosa.

Nei preparati al *Weigert*: il tessuto elastico appare discretamente abbondante negli strati medi e profondi della capsula e attorno alle formazioni vascolari, comprese le arteriole preglomerulari.

Nelle sezioni colorate col metodo di *Gram*, tanto del fegato quanto della milza e del midollo osseo, gli accumuli di cocchi intravascolari sopra accennati risultano costituiti da diplo-streptococchi a corte catene, Gram-resistenti.

Nelle sezioni trattate col metodo di *Perls* al ferrocianuro di potassio per la reazione del ferro, questa si dimostra positiva sotto forma di scarsi e piccoli blocchi nella milza. Gli accumuli di pigmento contenente ferro si vedono più evidentemente nel midollo delle ossa, dove è disposto ora in forma di granuli disseminati, intra- ed extracellulari, ora in piccole zolle.

CONSIDERAZIONI.

Nel paziente, che è stato oggetto del nostro studio, abbiamo constatato le fondamentali apparenze cliniche di una sindrome cirrotica: atrofia epatica, reticolo venoso sopraombelicale, idrope ascite, ecc. La cospicua splenomegalia non poteva essere presa in considerazione per la diagnosi di speciali tipi di cirrosi (malattia di Banti, cirrosi splenomegalica o metasplenomegalica), tenuto conto dei precedenti malarici dell'infermo. Un importante elemento anamnestico mancava per l'ordinaria eziologia di una cirrosi venosa, cioè l'alcoolismo, e tale mancanza rendeva già degna di un certo interesse la forma clinica, tanto più che la negatività della reazione di Wassermann rendeva facile anche l'esclusione dell'infezione sifilitica che, secondo molti autori, anche senza accogliere l'opinione troppo generalizzatrice di Letulle, avrebbe una certa importanza patogenetica nello sviluppo della cirrosi atrofica. L'interesse maggiore è stato però offerto dal reperto anatomico. Infatti, invece di trovarci di fronte ad una comune forma di cirrosi tipo Laennec, abbiamo rilevato, già alla prima indagine macroscopica del fegato, un aspetto che d'ordinario non sogliamo trovare, cioè una spiccata diminuzione di volume e di peso con un particolare grado di mollezza e di flaccidità ed una superficie generalmente liscia, salvo la presenza di rare e piccole granulazioni. Queste note macroscopiche, che erano già per sè stesse tali da rendere possibile la netta individualizzazione della forma rispetto agli ordinari tipi di cirrosi, hanno avuto in seguito una rigorosa conferma nell'indagine istologica. Infatti, accanto alle spiccate alterazioni cellulari prevalentemente regressive del parenchima, esistevano scarse alterazioni dello stroma; questa sproporzione spiega sufficientemente i caratteri macroscopici dell'atrofia, della mollezza e dell'assenza di granulazioni tanto alla periferia quanto alla superficie di sezione dell'organo. Vero è che la maggior parte degli autori moderni (Fiessinger, ecc.) tendono ad accentuare l'importanza delle alterazioni degenerative delle cellule epatiche, sulla base dei reperti sperimentali (intossica-

zione da cloroformio, ecc.), nel senso di ritenerle come condizione fondamentale e primitiva nello sviluppo della cirrosi, la quale non sarebbe che la tappa cicatriziale di un'epatite degenerativa a lunga evoluzione; ma per ammettere una forma di cirrosi, come giustamente osserva Chauffard, sono necessarie due condizioni: 1) che la proliferazione interstiziale sia generalizzata a tutto l'organo, pur predominando in questa o quella parte di esso; 2) che il connettivo abbia già superato la sua fase diapedesica e sia diventato adulto, vale a dire, fibroide o fibroso con una certa ricchezza delle fibre elastiche. Nel nostro caso l'atrofia dell'organo non può spiegarsi quale effetto della retrazione fibrosa, mancando la diffusione delle alterazioni connettivali e la caratteristica formazione di anelli sul tipo della cirrosi plurilobulare.

Manca anche uno stretto criterio di analogia fra il nostro caso e quelli illustrati da Hanot e Debove, che meritano il nome di cirrosi a decorso rapido: in questa forma anatomo-clinica i pazienti muoiono in un tempo da 2 a 6 mesi con processo febbrile subacuto, dolori addominali, ascite precoce, edemi, subittero, cachessia rapida, ipotermia, coma; all'autopsia si riscontra una cirrosi atrofica bivenosa, con profonde alterazioni cellulari, ed in queste va ricercata la causa del decorso rapido ed insolito. A questo proposito Hanot afferma che nella cirrosi la diagnosi anatomica è legata alla topografia della neoformazione connettiva, la prognosi allo stato della cellula epatica. In tali casi, per quanto profonde sieno le alterazioni cellulari, lo stroma presenta le abituali alterazioni caratteristiche della cirrosi, quindi possono ben definirsi quali processi essenzialmente cirrotici, quantunque a rapido sviluppo. Questi caratteri non sono riconoscibili nel caso nostro; in esso la proliferazione connettivale è limitata per lo più negli spazi porto-biliari, dove forma intorno ai vasi sanguigni ed ai canali biliari dei manicotti più o meno spessi, ma non presenta che in rari punti la tendenza a penetrare, mediante prolungamenti di tessuto neoformato, nell'interno del parenchima, e tanto meno alla formazione di anelli fibrosi; cosicchè la sclerosi stessa riveste una disposizione *insulare* e non anulare; qua e là esistono anche focolai d'infiltrazione di giovani elementi connettivali, non soltanto negli spazi triangolari, ma anche non di rado in pieno parenchima, o all'intorno di qualche vena sopralobulare: ciò, fino ad un certo punto, ricorda lo sviluppo della comune cirrosi nella sua prima fase. È importante nel nostro caso l'assenza completa di alterazioni a tipo endoflebitico a carico dei rami portali, i quali appaiono perfettamente beanti non ostante l'aumento del connettivo all'intorno di essi. La neoproduzione dei canalicoli biliari non ha nulla di caratteristico o specifico per la nostra forma, essendo da considerarsi quale reperto abituale nelle ordinarie cirrosi. Da questo punto di vista non possiamo nemmeno identificare del tutto la nostra forma coi 3 casi descritti da Galvagni, Ughetti e Mazzotti, perchè, astrazion fatta da alcune analogie cliniche ed anatomiche, specialmente per quanto riguarda l'atrofia e la flaccidità del fegato, le alterazioni da loro descritte si riassumono in un processo proliferativo connettivale giovane sì, ma a tipica disposizione anulare e plurilobulare. Nel nostro caso, ripetiamo, la sclerosi è disseminata ed a tipo nettamente insulare.

Per quanto concerne le alterazioni cellulari riscontrate nella nostra forma, esse sono risultate spiccatissime e predominanti e per la maggior parte di natura regressiva (atrofia, necrosi, degenerazioni di vario aspetto e completa scomparsa di esse), alterazioni che in minor grado possono riscontrarsi nella comune cirrosi, e con intensità analoga nei processi di atrofia acuta e subacuta del fegato. Le alterazioni di natura opposta rilevate istologicamente consistono invece nella formazione di cellule epatiche voluminose, uni- o plurinucleate, talvolta gigantesche, che documentano un processo di ipertrofia e di iperplasia secondarie alle profonde alterazioni parenchimali a tipo distruttivo. Accanto a queste avanzate alterazioni parenchimali, abbiamo rilevato un altro dato istologico importante da segnalare, vale a dire una abnorme ricchezza della rete capillare, e talvolta anche dei vasi di maggiore calibro, che ritengo debba essere spiegato quale effetto della stessa atrofia parenchimale, in quanto che al posto delle cellule epatiche atrofiche o scomparse i capillari sanguigni hanno trovato condizione favorevole alla loro distensione, se non anche ad una parziale loro neoformazione. La turgidezza della rete vascolare ricorda molto da vicino quell'aspetto lacunare, dato dalle ectasie dei vasi sanguigni, che Marchiafava e Bignami hanno descritto nel fegato dei malarici cronici, designandolo come stato angiomatoso e con esso spiegando il tumore epatico cronico. L'architettura del parenchima epatico è profondamente alterata nel nostro caso, così che non sono più riconoscibili i singoli lobuli, e soltanto in qualche raro punto la conservazione della vena centro-lobulare permette di riconoscere le vestigia del rispettivo lobulo.

La povertà estrema di vene centrali rappresenta in maggior grado la nota istologica che Kretz crede caratteristica della cirrosi. Nessuna speciale importanza hanno, nel nostro caso, le alterazioni descritte a carico della capsula di Glisson e dei suoi prolungamenti connettivali più o meno vascolarizzati e infiltrati, che penetrano nella profondità dell'organo, costituendo esse un reperto facile a rilevarsi anche in altre forme di epatiti.

Se tenessimo conto dei precedenti malarici dell'infermo e del notevole grado di atrofia del fegato, potremmo a tutta prima pensare alla possibile esistenza di quel processo di atrofia, che nella cachessia malarica colpisce i vari organi e specialmente il fegato, il quale può essere notevolmente diminuito di peso e presentarsi ora ischemico ed esangue, con cellule epatiche impicciolite, opache o in degenerazione grassa, ora iperemico e con noduli di epatite parenchimatosa. Però in questi casi trattasi di un generale processo di atrofia marantica; per di più con tale ipotesi non spiegheremmo le speciali alterazioni istologiche, sia parenchimali sia interstiziali, sopra riferite, nè il quadro clinico che riproduceva quasi integralmente il complesso sintomatologico della cirrosi. Tanto meno possiamo pensare all'esistenza di una di quelle forme di cirrosi, che alcuni autori (Colin, Laveran, Tommasi, Cantani, Cardarelli. Gordon Tucker, Castellino, ecc.) ritengono possibili, quantunque rari, nell'infezione malarica, in contrasto con l'opinione di Marchiafava e Bignami, che non li credono possibili se non quando alla malaria si associa l'alcoolismo. Nel nostro caso non abbiamo riscontrato nè i caratteri macroscopici nè quelli microscopici che costituiscono l'essenza anatomo-patologica della cirrosi volgare.

Tendo ad ammettere che la nostra forma presenti dei punti di contatto non tanto dal punto di vista clinico quanto da quello anatomo-patologico con quella alterazione che è contrassegnata con la denominazione di «*atrofia subacuta del fegato*» di cui sono già noti numerosi casi nella letteratura. Tale forma è stata oggetto di parecchi lavori tedeschi, che tendono ad individualizzarla clinicamente ed anatomo-patologicamente; Strauss, ad esempio, riferisce l'osservazione di un malato, nel quale ha fatto, durante la vita, la diagnosi della malattia. Anche Breuer riferisce un caso analogo, senza parlare di un'osservazione di Huismans già pubblicata nel 1912, ed un'altra di Huber e Kausch. Più recentemente Lepehne ha particolarmente richiamato l'attenzione sull'atrofia subacuta, di cui riferisce un esempio. In tali casi la sifilide costituisce un frequente elemento morboso precedente allo sviluppo della forma morbosa; questa sopravviene per lo più in soggetti itterici; si installa insidiosamente, manifestandosi con moderata ascite, edemi alle gambe, ed itterizia progressiva. L'affezione ora evolve in modo insidioso e progressivo, ora lentamente dopo un inizio acuto. La guarigione è eccezionale; la morte sopravviene nel coma. All'autopsia si rileva un fegato atrofizzato, con prominenze sporgenti, ed alla sezione aspetto cirrotico. La topografia del connettivo neoformato è simile a quella della cirrosi di Laënnec, e si rilevano anche processi di rigenerazione epatica. Tali casi si avvicinano da un certo punto di vista alle forme acute della cirrosi di Laënnec; lo sviluppo del connettivo sembra secondario alle progressive alterazioni del parenchima. Fränkel in uno studio d'insieme ha affermato che in tali casi l'ascite è stata riscontrata in una percentuale del 20 %, ed in alcuni casi, come in quello di Strauss, l'ascite era piuttosto voluminosa.

Or dunque, fra l'atrofia subacuta del fegato e la nostra forma esistono punti di contatto per quanto riguarda la rapidità del decorso, la gravità delle alterazioni cellulari e lo sviluppo dell'ascite; dobbiamo però rilevare che il frequente elemento ezio-patogenetico della lues ed il sintoma culminante dell'itterizia, non che le alterazioni connettivali a tipo cirrotico, nella prima, costituiscono un complesso differenziale degno di nota rispetto alla seconda, la quale perciò merita di essere nettamente separata ed individualizzata. Ed insisto soprattutto sullo scarso sviluppo connettivale, che in nessun punto raggiunge il completo aspetto della comune cirrosi, presentando quasi ovunque una distribuzione a tipo disseminato. Mentre le alterazioni cellulari sono cospicue, intense ed avanzate, quelle connettivali sono parziali e spesso non completamente evolute. Quest'ultima considerazione rende ancor più interessante la nostra forma dal lato clinico, specialmente per quanto riguarda la patogenesi della voluminosa idrope ascite.

La genesi strettamente meccanica dell'ascite, nella stessa cirrosi epatica, deve considerarsi come una concezione patogenetica insufficiente, specialmente se riferita alla compressione dei rami portali. Anche senza invocare la teoria sostenuta da Dieulafoy e Giradeau, circa le lesioni flebitiche e periflebitiche delle radici portali, o il concetto della peritonite cronica sostenuto da vari autori (Rendu, Potain, Jayle, Froment e Charlier, ecc.), accennerò ad alcune ragioni che rendono dubbio il meccanismo della compressione dei rami

portali. Parecchi autori (Sappey, Hoffmann, Hanot, Curschmann, Maixner) hanno già richiamato l'attenzione sopra i casi di cirrosi decorsi senza ascite; Frerichs descrisse 4 casi di trombosi portale senza ascite, e lo stesso dicasi del caso di Jastrowitz e di quello di Borrmann. Ponfick non parla di ascite, dopo l'asportazione sperimentale di circa la metà del fegato, riducendo così a metà il circolo dei capillari portali. Krek dà una spiegazione meccanica dell'ascite, però non ammette che l'impedimento alla corrente portale sia dovuto alla pressione sui rami portali, ma piuttosto all'assottigliamento dei capillari (verschmälerung). Anche Kretz invoca ragioni meccaniche in rapporto ai capillari; egli afferma che nella cirrosi il numero delle riconoscibili vene centrali diminuisce; infatti molte isole di parenchima appaiono prive di vena centrale; i capillari non decorrono in senso radiale, ma formano una rete a strette maglie; a questa alterazione del sistema capillare, insieme con l'aumento di pressione dovuto all'accresciuta corrente arteriale, egli attribuisce la stasi portale. Infatti, osserva l'autore, la compressione dei rami portali da parte del connettivo sclerotico manca spesso, mentre è presente l'ascite. Gilbert e Villaret hanno dimostrato sperimentalmente che un'iniezione attraverso la porta predomina nel sistema sovraepatico, mentre che, praticata nel sistema sovraepatico, si localizza il più spesso nelle branche della vena porta e dell'arteria epatica; tali fenomeni scompaiono alcune ore dopo la morte. Gli autori vedono qui una nuova prova della vitalità persistente del fegato nella sua reazione espulsiva, per la quale si possono probabilmente invocare due fattori: la contrazione attiva delle vene intraepatiche, e la retrazione secondaria del parenchima lobulare, compresso dai capillari radiati dilatati. Questa teoria evidentemente tien conto del dinamismo funzionale del parenchima epatico e della sua rete vascolare. Hoover osserva che non è da credersi che l'aumento della pressione nella porta sia dovuto costantemente ad ostruzione della vena per effetto del tessuto fibroso. Vi sono casi in cui l'ascite si forma rapidamente, e scompare per lungo tempo dopo una paracentesi; dunque debbono esserci nel fegato delle alterazioni transitorie che provocano l'aumento della pressione portale, e probabilmente tali alterazioni consistono in un temporaneo aumento di volume del fegato manifestantesi con una esacerbazione acuta dei sintomi biliari e portali. Oltre a tali ragioni, in parte meccaniche ed in parte dinamiche, oggi si tende a dare importanza allo stato idremico dei cirrotici, constatabile mediante la numerazione dei globuli ed il volume delle forme citologiche rispetto al plasma, la viscosità e l'indice refrattometrico del siero; Roger attribuisce la patogenesi dell'ascite e degli edemi periferici del cirrotico alla ritenzione idrica dovuta a deficiente funzionalità renale.

Nel nostro caso non possiamo invocare, per la patogenesi dell'ascite nè la compressione dei vasi portali, che sono risultati ampi, beanti e certamente non compressi dal connettivo neoformato, che non è disposto in forma di travate od anelli plurilobulari, nè con fattori esclusivamente discrasici, in quanto che, durante la vita, abbiamo nettamente constatato lo sviluppo del reticolo venoso sopraombelicale; quest'ultimo presuppone con certezza un qualunque meccanismo che induca l'aumento di pressione intraportale. Siamo in-

clini ad ammettere che tale aumento sia dovuto oltre che al difettoso biochimismo del parenchima progressivamente degenerato e disfatto con conseguente difetto del tono delle vene e dei capillari, anche e soprattutto alla stessa formazione di quella ricca retè di capillari ampi e tortuosi, che abbiamo istologicamente messa in evidenza e che ricorda un aspetto angiomatoso. Questa condizione anatomica può, a parer mio, rappresentare un fattore di facile ristagno del sangue circolante nella compagine del parenchima epatico, specialmente se ammettiamo una diminuzione di tonicità delle vene e dei capillari stessi.

Secondo Boas è ormai dimostrato che i capillari posseggono il potere di contrarsi e dilatarsi attivamente, e che possono determinare il deflusso del sangue indipendentemente dalle arteriole; lo stesso meccanismo possiamo ammettere anche per quanto concerne la circolazione intraepatica. Con questa ipotesi dunque, che è insieme anatomica e fisiodinamica, possiamo sufficientemente spiegare nella nostra forma tanto la genesi dell'ascite quanto quella del circolo venoso supplementare, senza escludere del tutto, s'intende, la partecipazione di eventuali fattori discrasici.

Per quanto riguarda l'eventuale nesso fra pregressa infezione malarica cronica e la forma morbosa illustrata sarei incline ad ammetterla non soltanto per considerazioni di ordine anamnestico, ma anche per alcuni dettagli istopatologici che ricordano l'epatite cronica malarica: soprattutto quell'aspetto lacunare segnalato come stato angiomatoso da Marchiafava e Bignami; ma fra le epatiti malariche non abbiamo trovato esempi che offrissero il complesso dei caratteri anatomici sopra descritti, soprattutto se considerati in rapporto alla sindrome clinica a tipo cirrotico. Più chiari criteri di analogia invece troviamo fra le alterazioni spleniche constatate nel nostro caso e le abituali alterazioni che sogliono rilevarsi nel tumore cronico di milza da malaria: proliferazione dello stroma in parte a tipo jalino, in parte a tipo sclerotico, a carico della capsula, dei cordoni, ispessimento del reticolo e delle pareti vasali, parziali alterazioni a tipo fibroadenico dei follicoli e della polpa, frequente dilatazione delle lacune e dei vasi sanguigni, descritta come stato angiomatoso dagli osservatori romani; nessun dubbio quindi che la splenomegalia riscontrata possa ascriversi all'infezione malarica, tanto più che non può essere ritenuto un criterio di esclusione l'assenza di pigmentazione, assenza che, come è noto, si può constatare nella malaria cronica e specialmente cronicissima.

Le alterazioni midollari nella nostra forma hanno il significato di una discreta metaplasia ed iperplasia degli elementi midollari, che deve ritenersi certamente secondaria ad uno stato anemico; tale alterazione rappresenta un reperto frequente nelle epatiti croniche, comprese le cirrosi; quindi nessuna maraviglia che si sia stabilita in questa forma di epatite ad evoluzione subacuta, tanto più se persistevano gli effetti di una pregressa infezione malarica. Il dettaglio istologico di più particolare interesse è quello che si riferisce alla presenza delle numerose areole circondate da un cercine di aspetto cereo, che vanno interpretate probabilmente quale effetto di un particolare processo degenerativo, di cui però non siamo in grado di fornire una esatta dilucidazione.

Le alterazioni renali descritte hanno i caratteri delle lesioni miste, vascolari e perivascolari, con sclerosi, jalinosi e atrofia parziale dei glomeruli e modiche alterazioni tubulari, che sono da interpretarsi in parte di origine arteriosclerotica, in parte di origine tossi-infettiva.

Quale significato dobbiamo dare ai frequenti ed abbondanti accumuli di forme diplo-streptococciche, Gram-resistenti, riscontrati sia nel fegato, sia nella milza e nel midollo osseo, soprattutto nelle lacune e nei capillari sanguigni? L'assenza di alterazioni od infiltrazioni di carattere flogistico intorno a tali accumuli ci rendono molto esitanti a ritenerli effetto di una setticemia svoltasi intra vitam, e in tal caso con eventuale valore eziologico o patogenetico nel determinismo della forma morbosa, e ci fanno piuttosto ammettere con maggiore verosimiglianza ch'essi sieno da considerarsi il risultato di una invasione preagonica o post-mortale. In ogni modo, ci limitiamo a segnalarne il reperto, senza accogliere aprioristicamente questa o quella interpretazione.

*
* *

Se ora gettiamo uno sguardo d'insieme sulla descritta forma morbosa, possiamo sintetizzarne le note anatomo-istologiche e cliniche in un quadro di atrofia subacuta del fegato con parziale sclerosi a tipo insulare, a sintomatologia cirrotica (ascite, circolo venoso supplementare, ecc.). Essa non va identificata nè con le così dette cirrosi ad evoluzione rapida, di cui mancano i caratteri istologici fondamentali, nè con le forme della propriamente detta «atrofia subacuta del fegato» con sviluppo di ascite, perchè in quest'ultima è presente l'ittero, è frequente l'eziologia sifilitica, e infine si ha una neoformazione connettivale secondaria a tipo cirrotico, tutti elementi che mancano nella nostra forma. Questa presenta soltanto alcune analogie coi 3 casi descritti da Galvagni, Ughetti e Mazzotti, soprattutto in rapporto al carattere dell'atrofia flaccida, ai precedenti malarici probabili in due di essi, ed al decorso clinico; ma non può nemmeno identificarsi del tutto con tali casi, perchè in essi gli esami istologici misero in evidenza una neoformazione connettivale giovane, la cui disposizione ricordava il tipo della comune cirrosi: tanto è vero che gli autori stessi credettero opportuno designarli con la denominazione di «epatite interstiziale o cirrosi flaccida». Tuttavia, pur considerando le notevoli differenze istologiche fra la nostra forma e quei casi, non siamo alieni dall'ammettere che con essi abbia una certa parentela nosografica, e da questo punto di vista potremmo designare il nostro come «*il 4° caso, nella letteratura, della così detta epatite interstiziale flaccida*».

Per maggiore precisione però, credo giusto individualizzare nettamente il tipo da me descritto, e definirlo più propriamente quale una forma di «*atrofia subacuta del fegato con parziale sclerosi insulare, ascitogena ed anitterica*», forma che da questo punto di vista merita di essere considerata *unica*, per quanto io sappia, nella letteratura. Con tale designazione sono espressi i caratteri fondamentali del tipo morboso, che si riassumono così:

1) il decorso clinico a rapida evoluzione, ed a sintomatologia corrispondente alla sindrome cirrotica;

2) le predominanti alterazioni parenchimali a carattere regressivo e distruttivo;

3) le limitate alterazioni dello stroma, consistenti in una neoformazione connettivale disseminata in forma di isolotti, e senza formazione di anelli veri e propri, come nella comune cirrosi;

4) la mancanza di ittero, cioè di quel sintoma che rappresenta, al contrario, la nota clinica dominante nelle già descritte forme di « atrofia subacuta del fegato ».

Roma, 27 dicembre 1925.

BIBLIOGRAFIA.

ASCOLI V. *La malaria.* Unione tipografico-editrice torinese, Torino, 1915.

BOAS F. *Il significato clinico degli studi recenti sui capillari.* Policlinico, Sez. prat., 1925, p. 1217 (vedi The Boston med. and Surg. Journal, giugno 1925).

BREUER F. *Ueber einen Fall von subakuter gelber Leberatrophie.* Münch. med. Woch., 1922, p. 666.

CHAUFFARD. *Malattie del fegato e delle vie biliari.* (Trattato di medicina CHARCOT-BOUCHARD-BRISSAUD, vol. III).

DUPRÉ et RIBIERRE. *Maladies du péritoine (ascite).* Traité de Méd. et de Thérap. GILBERT et THOINOT, vol. XVIII, pag. 295-300.

FIESSINGER. *La lésion parenchymateuse et les processus de cirrhose du foie.* Le Sém. Méd., 1908, p. 313.

GALVAGNI E. *Sopra un caso singolarissimo di epatite interstiziale flaccida.* Riv. Clin. di Bologna, nov. 1880.

GILBERT et VILLARET. *Action directe du foie sur la progression du courant sanguin.* La Sém. Méd., 1909, p. 311.

HANOT. *Sur la cirrhose atrophique à marche rapide.* Arch. gén. de Méd., 1882 (giugno, p. 641, e luglio, p. 33).

HERXHEIMER G. *Ueber « akute gelbe Leberatrophie » und verwandte Veränderungen.* Ziegl. Beitr., 72, 1924, p. 56-94 e 349-417.

HOOVER. *L'epatite parenchimatosa come causa d'ascite.* Journ. of Am. Med. Assoc., 1 luglio 1916 (rif. in Policlinico, Sez. prat., 1916, p. 1203).

KELSCH et KIENER. *Des affections paludéennes du foie.* Arch. de physiol. normale et pathol., 1878, p. 571, et 1879, p. 354.

LEPEHNE. *Atrophie aiguë et subaiguë du foie.* Deutsche Mediz. Woch., tome 47, n. 27, 1921 (rif. in Presse Méd., 1921, p. 889).

LIPPMANN H. *Zum klinischen Bilde der subchronischen Leberatrophie.* Mediz. Klinik, H. 40.

MARCHIAFAVA-BIGNAMI. *La infezione malarica.* Editore F. Vallardi.

MAYER E. *Krankheitsdauer und Leberinsuffizienz bei Cirrhose und akuter Atrophie.* Centralblatt f. allgem. Pathologie u. Pathol. Anatomie, Bd. 33, p. 179.

MAZZOTTI C. *Contribuzione allo studio dell'epatite interstiziale flaccida.* Rivista Clinica di Bologna, 1883, p. 42.

NOTHNAGEL. *Die Krankheiten der Leber.* QUINCKE u. HOPPE-SEYLER, 1899, p. 416.

POLLITZER e STOLZ. Wien Archiv f. inn. Med., 2, 1924 (rif. in Policlinico, Sez. pratica, 1925, p. 318).

STRAUSS H. *Ueber subakute Leberatrophie mit Ascites und dessen Beziehungen zur Lebercirrhose.* Deutsche med. Woch., 46, 1920, H. 18.

ID. Berl. klin. Woch., 1920, H. 25.

UGHETTI. Archivio medico italiano, 1882, vol. I, p. 444.

Roma, 1926 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. ASCOLI, dir. e resp.

Anno XXXIII Roma, 1° Maggio 1926 Vol. XXXIII-M (fasc. 5)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Alcool e funzione protettiva del fegato.

Ricerche del prof. PIETRO ALBERTONI.

Nel mio recente lavoro (sullo zucchero del sangue e la funzione protettiva del fegato) (1) ho confermato che il fegato regola la distribuzione e l'uso dello zucchero che proviene dal circolo portale e funziona veramente secondo la formula Galenica « da grande magazzino di ben amministrata città ». Questo zucchero di provenienza portale determina un maggior lavoro nel protoplasma cellulare epatico in quanto deve essere trasformato in glicogene. Tale aumento di lavoro cellulare ha però un limite; poichè se la quantità di glucosio proveniente dalla vena porta è troppo forte, il fegato non può giungere a trasformare l'eccesso dello zucchero ed allora si avrà iperglicemia (2).

Vari sono i fattori che mantengono il tasso normale di zucchero nel sangue, ma sopratutto ha importanza la tensione dello zucchero libero o disciolto nel sangue: quando essa tensione aumenta oltre un dato limite lo zucchero passa nei tessuti e nelle orine, quando invece diminuisce è il fegato che, accelerandosi la trasformazione di glicogene cede zucchero al sangue.

Il regolatore dello zucchero del sangue è adunque il *fegato*, che sta sotto alla dipendenza di due altri organi: il *pancreas* il quale agisce in senso anabolico e mediante l'*insulina* favorisce la glicogenesi, e le *capsule surrenali* che agiscono in senso catabolico mediante la *adrenalina*.

Bindi (3) ha trovato che il fegato di cane irrigato nei due lobi distinti con soluzione di glucosio nell'uno e con la stessa soluzione e insulina nell'altro, trattiene in questo caso una maggiore quantità di glucosio, cui corrisponde un aumento di glicogene. E dopo l'asportazione del pancreas si forma zucchero sfrenatamente non solo dai carboidrati, ma anche dai grassi e dai pro teidi. Invece una riduzione dello zucchero del sangue si trova nell'insufficenza adrenalinica, nella malattia di Addison (Mayer, Bernstein, Porges).

La *glicemia alimentare* assai meglio della glicosuria può essere un sintomo della insufficenza epatica. Infatti ho potuto osservare in casi di cirrosi epatica ed in uno di cisti del fegato, in cui il tessuto epatico era quasi del tutto distrutto, che si aveva iperglicemia senza riscontrare zucchero nelle orine, dopo aver somministrato ai pazienti una certa quantità di glucosio, mentre in altri casi si può avere glicosuria con lieve aumento di zucchero nel sangue. Che la glicemia alimentare sia in molti casi un sintomo di insufficenza epatica lo si può arguire dal fatto che più facilmente essa si può produrre in tutte quelle affezioni in cui la cellula epatica è lesa nella sua funzione e la vena porta è più o meno obliterata. Il fegato regola così il ricambio degli idrati di carbonio, funzione di fondamentale importanza in stato normale e patologico. Krehl (4) scrive giustamente: « In molti casi è lesa la capacità del fegato di trattenere sotto forma di glicogene il glucosio che gli proviene dall'intestino attraverso la porta, fatto già sostenuto da Naunyn. Questo punto deve essere tenuto sempre ben presente, perchè si è soliti ritenere che il fegato, sia dal lato sperimentale che anatomo-patologico, abbia minor importanza degli altri organi diabetogeni ».

Riusciva quindi interessante studiare quali sostanze possono indebolire o ledere detta funzione protettiva del fegato.

Abbiamo cominciato cogli alcool, di uso così diffuso e che l'esperienza già accusa di favorire la cirrosi ed il diabete. Il metodo usato si fonda sulla determinazione dello zucchero nel sangue prima e dopo la somministrazione di una data quantità di glucosio. Il valore di questo metodo venne da me esaminato nel mio precedente lavoro (1).

Il sangue dopo il periodo di massimo assorbimento del glucosio e del saccarosio, cioè un'ora dopo la somministrazione di 50-100 grammi di zucchero sciolto nell'acqua (soluzione ipertonica), contiene da 10 a 20 ctgr. in più di glucosio che nel precedente periodo di digiuno. La quantità di glucosio nel sangue normale oscilla tra 80-110 ctgr. per mille (2).

Si cavava sangue prima della somministrazione dell'alcool in esame e di nuovo alcuni giorni dopo si determinava la quantità di zucchero con metodo esatto.

Il metodo usato per la dealbuminizzazione è stato sempre quello di Bierry e Portier modificato da Mayer e descritto nei precedenti lavori. Il dosaggio nel liquido limpido e puro si è sempre fatto per pesata e procedendo secondo Allihin.

Il laureando Covrich ha esaminato in sè stesso e in tre cani il tasso glicemico prima e dopo la somministrazione di *alcool etilico*.

I tre cani furono trattati nella stessa maniera in riguardo alle dosi per chilo di peso, al modo di somministrazione dell'alcool e del glucosio ed ai salassi.

Il sangue veniva estratto dalla giugulare esterna, la somministrazione dell'alcool e del glucosio veniva fatta colla sonda gastrica: l'alcool era dato a digiuno nella quantità di tre grammi pro chilo, sciolto in acqua e latte nella proporzione 15/85, il glucosio, 100 grammi, in 200 cc. di acqua. Il secondo salasso, dopo il periodo alcoolico, veniva fatto trascorsa un'ora dalla somministrazione del glucosio.

Esperienza I. — Cane di kg. 13. Alle ore 16 del 5 aprile 1923 si prelevano dalla giugulare esterna destra gr. 15,6 di sangue e si trattano secondo il metodo Bierry-Portier, e si dosa il glucosio che risulta 1 per mille. Alle 16,5 si somministrano colla sonda gr. 100 di glucosio in 200 cc. di acqua, alle 17,5 si prelevano nuovamente dalla stessa vena gr. 15,6 di sangue che si versano in 15 cc. di reattivo mercurico; col medesimo processo si trovano gr. 1,19 di glucosio.

Il 6 aprile si comincia la somministrazione dell'alcool etilico alla dose di gr. 3 per kg. di peso e si continua detta somministrazione giornaliera per 15 giorni, notando fenomeni di ebbrezza e di paresi del treno posteriore.

Alle 15 del 25 aprile si prelevano dalla giugulare esterna gr. 14,8 di sangue che trattati col metodo di Bierry-Portier danno gr. 1,04 per mille di glucosio. Si somministrano colla sonda gr. 100 di glucosio in 200 cc. di acqua, dopo un'ora dalla vena si salassano gr. 15,6 di sangue che trattati come il precedente danno gr. 1,31 di glucosio per 1000. Aumento del glucosio nel saggio normale gr. 0,19 per mille. Aumento del glucosio dopo l'alcool gr. 0,27 per mille.

Esperienza II. — In un cane di kgr. 8,500 si è trovato gr. 0,781 di glucosio ed un'ora dopo l'ingestione di gr. 100 di glucosio in 200 cc. di acqua gr. 0,886 di glucosio per mille.

Si sono fatte 18 somministrazioni giornaliere di alcool etilico puro sciolto in 182 cc. di acqua nella dose di gr. 3 per kgr. di peso. Si sono osservati fenomeni di ebbrezza e di paresi transitoria degli arti posteriori. L'animale durante la somministrazione è cresciuto in peso da kgr. 8.500 a 10,200.

Il giorno seguente all'ultima somministrazione si cavano dalla giugulare gr. 14,4 di sangue e si trovano gr. 0,93 per mille di glucosio e dopo una ora dalla somministrazione di 100 gr. di glucosio si analizzano gr. 15,30 di sangue e si trovano gr. 1,223 per mille di glucosio.

Aumento di glucosio nel sangue normale gr. 0,105.

Aumento di glucosio dopo l'alcool gr. 0,293.

Esperienza III. — Cane di kgr. 10,300. Si fanno 12 somministrazioni giornaliere di gr. 27 di alcool elitico puro in 140 cc. di acqua. I fenomeni che si osservano sono prima vivacità esagerata, poi paresi del treno posteriore, stanchezza e qualche volta sonno profondo, mai vomito. Temperatura 39,1.

Dopo la somministrazione alcoolica si analizzano gr. 13,50 di sangue avuto dalla giugulare e si trovano gr. 1,04 di glucosio per mille.

Si somministrano poi gr. 75 di glucosio in 150 cc. di acqua e dopo un'ora si cavano gr. 14,30 di sangue e si trovano gr. 1,32 per mille di glucosio.

Aumento del glucosio dopo l'alcool gr. 0,28 per mille.

Le esperienze nel cane coll'alcool etilico vennero ripetute da altri cogli stessi risultati: così Angelo Borgatti ad un cane di kgr. 10,300 ha dato in 15 giorni gr. 390 di alcool con una media di gr. 3 pro kgr., osservando fenomeni di ebbrezza costanti e della durata di 4-6 ore, sonnolenza e rapido, completo ristabilimento. Il giorno successivo all'ultima somministrazione di alcool alle ore 15,30 si prendono dalla vena giugulare sinistra gr. 13,50 di sangue (1° campione) che si mescola col reattivo. Poscia si danno subito gr. 100 di glucosio in 150 cc. di acqua.

Dopo un'ora si prendono gr. 14,80 di sangue (2° campione).

Dal primo campione si ottengono gr. 1,04 di glucosio per mille.

Dal secondo campione si ottengono gr. 1,32 di glucosio per mille.

Aumento del glucosio per mille 0,28.

Il laurendo Italo Covrich, istriano, essendo sempre stato astemio ha voluto sperimentare l'alcool su se stesso. Stato di buona salute, peso corporeo kgr. 59,600.

Il 19 febbraio 1923 dà principio alla esperienza estraendo con siringa dalla vena cefalica gr. 19,2 di sangue che viene subito trattato col metodo di Bierry-Portier, eseguendo il dosamento secondo Allihin.

Glucosio trovato gr. 0,70 per mille.

Poi comincia l'uso giornaliero di alcool etilico puro nella dose di gr. 45 in 325 cc. di acqua leggermente zuccherata. La soluzione viene bevuta in due volte, alla distanza di mezz'ora, un'ora e mezza dopo il pasto senza avvertire fenomeni degni di nota; e così per 21 giorni.

Il peso corporeo si mantiene quasi costante a kgr. 59,800.

Durante questo periodo di tempo Covrich ha continuato nelle sue pesanti occupazioni di studente.

Il mattino successivo alla 21ª somministrazione di alcool si prelevano dalla vena cefalica destra gr. 18,6 di sangue che si tratta col solito metodo e risulta contenere gr. 1,17 di glucosio per mille. Poscia beve 100 gr. di glucosio sciolto in 200 cc. di acqua; dopo un'ora si salassa nuovamente e si prendono gr. 18,4 di sangue che, trattato come il primo, conteneva gr. 1,42 di glucosio per mille.

In questa esperienza l'aumento del tasso glicemico è molto notevole in seguito all'uso dell'alcool.

Risulta da queste esperienze che in seguito alla somministrazione di alcool il tasso glicemico del sangue tende ad aumentare e cresce in maniera superiore al normale dopo la somministrazione di glucosio.

Esse dimostrano come l'alcool possa produrre nella cellula epatica lesioni che, se anche non scopribili al tavolo anatomico, pure, se l'alcool è stato somministrato in una certa quantità, intaccano la funzionalità dell'organo e ne scemano la funzione protettiva.

Il laureando Coloretti ha eseguito, per mio consiglio, alcune esperienze coll'*alcool amilico,* di cui è nota la velenosità maggiore rispetto all'etilico.

In un cane di kgr. 13,600 ha somministrato con sonda gastrica gr. 1 pro chilo di alcool amilico puro sciolto in 250 cc. di latte per renderlo tollerato dallo stomaco ed evitare il vomito. Dopo 10 minuti il cane è irrequieto, incerto nei movimenti e nell'incesso. Si è continuata la somministrazione giornaliera dell'alcool per 10 giorni.

Il 20 dicembre 1922, il giorno successivo all'ultima somministrazione dell'alcool amilico, si estraggono dalla giugulare gr. 17,8 di sangue e si somministrano gr. 90 di glucosio in 150 cc. d'acqua. Dopo un'ora si prendono sempre dalla giugulare gr. 18,5 di sangue e tanto il primo che il secondo saggio si trattano secondo il metodo di Bierry-Portier e se ne dosa il glucosio col metodo di Allihin.

Nel primo sangue gr. 0,96 di glucosio per mille.
Nel secondo sangue gr. 1,53 di glucosio per mille.
Aumento del glucosio 0,57 per mille.

Una seconda esperienza venne praticata in un cane di kgr. 13,400 al quale, di mattino a digiuno, si somministrava alcool amilico nella misura di un grammo pro chilo di peso, diluito in 250 cc. di latte e s'introduceva la miscela colla sonda.

Il cane presenta immediati fatti di eccitazione violentissima, barcolla e cade continuamente e poi s'assopisce.

Si ripete la somministrazione giornaliera dal 20 gennaio al 5 febbraio dello stesso anno. Il giorno successivo all'ultima somministrazione dell'alcool amilico e mentre gli effetti generali del medesimo erano completamente svaniti da molte ore, si estrae sangue dalla giugulare nella misura di gr. 12,8 e si somministrano gr. 100 di glucosio in 200 gr. di acqua con un po' di latte. Dopo un'ora si prendono sempre dalla giugulare gr. 13,8 di sangue e tanto il primo che il secondo saggio si trattano secondo il metodo Bierry-Portier dosando il glucosio secondo Allihin.

1° saggio gr. 0,839 di glucosio per mille.
2° saggio gr. 1,41 di glucosio per mille.
Aumento del glucosio gr. 0,571 per mille.

Le esperienze riferite stabiliscono in modo sicuro come nella intossicazione da *alcool amilico* si abbia una forte iperglicemia. Infatti mentre in cani normali il glucosio del sangue dopo un'ora dalla somministrazione di 100 gr. di zucchero non cresce che di 10-15 ctgr., invece dopo la intossicazione da alcool amilico esso aumenta di 0,57 per mille. Probabilmente quindi la cellula epatica subisce un'alterazione funzionale che le impedisce di immagazzinare il glucosio e di trattenerlo come glicogene.

Il laureando Angelo Borgatti ha fatte alcune esperienze con *alcool metilico* puro, che in passato era spesso usato per la preparazione di bevande alcooliche e che di solito è impuro per acetone, basi piridiche, acetali. Quest'alcool da principio sembra essere ben tollerato dai cani, ma dopo alcune somministrazioni la tolleranza cessa e si hanno gravi fenomeni generali e locali. Il tasso glicemico dopo l'intossicazione era aumentato, ma non di molto e sempre meno che non coll'alcool amilico.

CONCLUSIONI.

L'alcool può aumentare il tasso glicemico del sangue, diminuendo la funzione protettiva delle cellule epatiche, per cui in seguito all'assunzione di zucchero il fegato ne trattiene meno che in stato normale e più ne lascia passare nel circolo generale. Mentre in stato normale lo zucchero del sangue, per assunzione di 100 gr. di glucosio a digiuno, aumenta solo di 10-15 ctgr., dopo la somministrazione di alcool etilico per alcuni giorni sale a 30 ctgr. e per l'al-

cool amilico anche a 50 ctgr. Questa grande funzione regolatrice per la massa maggiore dei nostri alimenti, come sono gli idrati di carbonio, ha la massima importanza. Essa sta sotto l'influenza del sistema nervoso e delle ghiandole endocrine, ed in primo luogo del pancreas che agisce in senso anabolico mediante la insulina e delle capsule surrenali in senso catabolico mediante l'adrenalina.

La funzione viene lesa assai prima che si producano alterazioni del fegato riconoscibili coi mezzi nostri di indagine anatomica ed istologica. L'indagine sperimentale deve appunto proporsi di scoprire e determinare più presto che sia possibile le alterazioni funzionali degli organi allo scopo di prevenire lesioni anatomiche permanenti e progressive.

L'alcool amilico ha azione più nociva dell'alcool etilico.

BIBLIOGRAFIA.

(1) P. ALBERTONI. *Lo zucchero del sangue e la funzione protettiva del fegato.* Policlinico, sez. Medica, 1922.

(2) P. ALBERTONI. *Diffusione degli zuccheri nell'organismo animale.* Atti della R. Accademia delle Scienze di Bologna, maggio 1905.

Per tutte le questioni trattate vedi:

P. ALBERTONI. Ergebnisse der Physiologie, Bd. 14, anno 1914.

PAUL WOLFF. Ergebnisse der inneren Medizin, Bd. 20, anno 1921.

(3) BINDI. *Azione dell'insulina sul glicogene epatico.* Atti della Soc. It. per il progresso delle scienze, 13ª riunione, pag. 386; Archivio di fisiologia, 1925.

(4) KREHL. *Patologia fisiologica.* Traduzione italiana sull'11ª ediz. tedesca, pag. 167.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA E SEMIOTICA (2ª) DELLA R. UNIVERSITÀ DI NAPOLI
diretto dal prof. G. ZAGARI.

La glicemia alimentare.

Fisiopatologia e valore clinico

per il prof. LUIGI CONDORELLI, aiuto.

Una delle acquisizioni più solide sulla fisiologia della ghiandola epatica è senza dubbio quella della funzione glicogenetica, che è stata rischiarata da una mole veramente enorme di fatti sperimentali.

Sembra oramai fuori discussione che il glucosio, assorbito per l'intestino, prenda la via sanguigna e per la vena porta vada al fegato. Il fegato eserciterebbe una funzione glicopessica: il glucosio sarebbe trattenuto e trasformato in glicogene e ne sarebbe così impedita l'introduzione nel circolo generale. Tutto ciò è stato ammesso in seguito a sperimenti, che hanno dimostrato

che lo zucchero aumenta nel sangue portale, mentre rimane fisso nel sangue delle sovraepatiche, durante l'assorbimento di glucosio attraverso l'intestino.

È inutile rifare la storia dell'evoluzioni della teoria glicogenetica del fegato: restringiamo invece le nostre considerazioni ai problemi più recentemente prospettati e che attendono ancora una soluzione.

Le acquisizioni sulla funzione glicogenetica del fegato sono state utilizzate dai patologi per lo studio della funzione epatica. In principio, quando non erano ben noti i rapporti tra glicosuria e glicemia, lo studio della funzione epatica fu fatto somministrando ai pazienti delle quantità più o meno cospicue di glucosio (150-200 gr.) o di altro zucchero (saccarosio, levulosio, galattosio, ecc.) e studiandone la curva di eliminazione urinaria. La critica ha già fatto giustizia di questi metodi. La soglia di eliminazione è variabilissima nei vari soggetti e forse nello stesso soggetto a seconda delle condizioni in cui esso si trova.

V. Norden ha anche dimostrato che alcuni individui si possono adattare all'aumento graduale di zucchero nel sangue, senza che apparisca glicosuria. G. Eisner e O. Foster (1) hanno osservato che in qualche caso, malgrado la glicemia oltrepassasse il 3 ‰, non si riscontrava glicosuria. Falta mise in evidenza che nelle ipertonie, malgrado vi possano essere glicemie elevate, manca sempre la glicosuria. Ed io richiamo l'attenzione sul fatto interessante che negli ammalati di fegato, specialmente, può la glicemia raggiungere cifre molto elevate, senza che si abbia glicosuria. Da un mio studio (2), in cui riporto un numero ingente di glicemie alimentari eseguite su ammalati di fegato (34 casi di malattie epatiche diverse), si può ricavare il dato interessante che, malgrado la somministrazione di glucosio apportasse in molti casi una intensa e duratura iperglicemia, mai si è avuto glicosuria. Così per es. nel caso 7° (epatite luetica) il tasso del glucosio nel sangue è arrivato a 1.56 ‰; in due casi di grossi fegati da stasi (casi XI e XII) rispettivamente 1.71 e 1.56; nel caso XIV (fegato sclero-gommoso) 2.01 ‰; in un caso di ittero emolitico acquisito (caso XVII) 1.92 ‰; in un caso di ittero neoplastico 2.10 ‰. In tutti questi ammalati, la mattina a digiuno il tasso del glucosio era nei limiti fisiologici. Il fatto più interessante, forse non ancora mai registrato, è poi quello che ho potuto osservare quest'anno. In un ammalato di cancro del fegato (probabilmente cancro primitivo) esisteva una intensissima iperglicemia, senza che nelle urine vi fossero tracce di zucchero. La mattina a digiuno i valori erano i seguenti: Zucch. totale gr. 3.35 %; Zucch. libero 3.14 %; Zucch. combinato 0.21 %.

Dobbiamo rilevare dunque che esiste spesso negli ammalati di fegato la tendenza a sopportare intense glicemie senza che per questo lo zucchero sia eliminato per i reni. Più brevemente, vi sarebbe una soglia di secrezione re-

(1) G. Eisner und O. Forster. *Zur alimentaren Hyperglykämie und Glykosurie.* Berl. Klin. Woch., 1921, p. 239.
(2) Bull. ed Atti della R. Acc. Med. di Roma, 1924.

nale molto elevata. E ciò non può essere conseguenza dell'adattamento dovuto al graduale elevarsi del tasso glicemico, giacchè la iperglicemia alimentare si stabilisce rapidissimamente e con la stessa rapidità si dilegua.

Non è necessario apportare altri argomenti per dimostrare la fallacia del metodo della glicosuria alimentare, per lo studio della funzionalità epatica.

Oramai è invalsa la convinzione che, per decidere dello stato funzionale del fegato ha più valore seguire le modificazioni del quadro glicemico in seguito alla somministrazione di zucchero.

Fino a qualche anno fa, si ammetteva pacificamente che nei casi in cui il fegato esplica normalmente le sue funzioni, tutto il glucosio assorbito dall'intestino per via ematica, fosse fermato dal fegato ed ivi immagazzinato come glicogene; nell'individuo normale, si riteneva dunque che mancasse un aumento del glucosio del sangue nella circolazione generale e che invece un aumento si avesse solo nel sangue portale. L'Albertoni (1) ha dimostrato che la rapidità di assorbimento del glucosio è massima nella prima ora, in cui il 60 % del glucosio introdotto è assorbito. La rapidità di assorbimento sembra che vada decrescendo con il tempo: infatti nella seconda ora dall'introduzione dello zucchero l'assorbimento è minore. Inoltre la rapidità di assorbimento è indipendente, secondo le ricerche di Albertoni, dalla tensione osmotica della soluzione, dalla massa sanguigna dell'animale e dalla temperatura della soluzione. L'Albertoni ha studiato a fondo la funzione regolatrice del fegato sulla glicemia, venendo alla conclusione che quando il fegato funziona bene, al massimo dopo un'ora dall'introduzione di 50-100 gr. di zucchero, si ha un aumento di gr. 0.10-0.20 ‰ del tasso di glucosio del sangue.

Welz (2) ha invece sostenuto che, anche nei soggetti normali, il fegato non è capace di mantenere costante il tasso della glicemia: egli avrebbe osservati aumenti cospicui dello zucchero del sangue negli individui normali durante la digestione di grandi quantità di amilacei, mentre questo aumento mancava negli stessi individui durante la digestione di sostanze proteiche. Giustamente l'Albertoni (3) critica queste ricerche, giacchè la quantità di idrati di carbonio somministrati dal Welz sono tali (200 gr.) da fare superare facilmente il limite di tolleranza del fegato.

Vi sono però degli altri dati di fatto che si impongono alle considerazioni dei fisiopatologi.

Achard, Ribot e Léon Binet (4) hanno dimostrato che, anche in seguito alla somministrazione di 20 gr. di glucosio, si hanno nei soggetti normali lievi aumenti di zucchero nel sangue; osservazione questa fatta anche da Stang (5) nel 1921.

(1) Atti dell'Acc. delle Scienze di Bologna, marzo 1888 e febbraio 1901.
(2) A. Welz. Arch. C. exp. Path. u. Pharm., vol. 73, p. 159, 1913.
(3) Policlinico, Sez. med., 1922.
(4) Achard Ribot et Léon Binet. C. R. Soc. Biol., Paris, pp. 775, 788, 1232, 1919.
(5) Stanb. Leit. f. Klin. Med., vol. 91, p. 44, 1921.

Silvestri (1) conferma anche questi dati, registrando lievi ma costanti aumenti in soggetti, in cui sicuramente il fegato è in buone condizioni. Io mi sono occupato molto particolarmente della modificazione del quadro glicemico in seguito alla somministrazione di zucchero sia in condizioni fisiologiche, sia in condizioni patologiche le più svariate: è un fatto indiscutibile che, in seguito alla somministrazione di 20 gr. di glucosio, si ha nel soggetto normale un rapidissimo aumento dello zucchero libero del sangue. Come ho potuto dimostrare con accurate ricerche (2) l'aumento si inizia già dopo 5′ dall'ingestione del glucosio (20 gr.), dopo 20′ si ha l'acme che si mantiene fino a 40′, poi comincia a decrescere fino a che, 60 minuti dopo l'ingestione, lo zucchero libero ritorna ai valori iniziali o anche più bassi. Questo fatto è di una regolarità che non soffre eccezioni (3). Risultati simili hanno anche ottenuto Maclean e Wesselow.

Questi dati di fatto hanno una grande importanza.

Nel caso della iperglicemia alimentare, provocata nell'individuo normale della somministrazione di 20 gr. di glucosio, non può reggere la critica di Albertoni al lavoro di Welz: in questo caso si tratta di quantità molto modiche di idrati di carbonio, che pur non di meno determinano nell'uomo normale un evidente aumento del tasso glicemico della durata di circa 40′; l'aumento della glicemia dura quindi fino a che la massima parte del glucosio ingerito non è assorbito. Bisogna dunque ammettere che il fegato lasci passare almeno parte del glucosio assorbito dalle pareti intestinali. Noi non possiamo più sollevare alcun dubbio su ciò. Altri dati molto interessanti possono ricavarsi da un accurato esame critico delle curve glicemiche di ammalati di fegato, ai quali sono somministrati 20 gr. di glucosio. In genere nei casi di lesione funzionale del fegato si osserva una iperglicemia alimentare, che sorpassa i limiti fisiologici e che dura molto più a lungo. Ora, se il fegato esplicasse una semplice funzione di arresto, nei casi di lesione funzionale di questo organo, sarebbe molto ben comprensibile l'aumento abnorme delle glicemie; ma non si comprende perchè la glicemia tenda sempre ad elevarsi anche dopo i 60′ dall'ingestione dello zucchero, rimanendo lungamente con valori molto elevati. Se il fegato influisse sul quadro glicemico semplicemente arrestando il glucosio che ad esso proviene con la vena porta, una volta stabilitosi la iperglicemia, tutto dovrebbe decorrere come per le iperglicemie stabilitesi con un meccanismo qualsiasi nell'individuo a fegato integro. Si dovrebbe avere dunque intensa iperglicemia con tendenza al rapido ritorno al tasso normale.

Ma vi è di più: io ho potuto osservare (*Bull. ed Atti della R. Acc. Med. di Roma*, 1924) che in molti casi di lesione funzionale del fegato (casi 1°, 2°, 3°, 4°, 5°, 16°, 21°, 22°, 28°) si è avuto un aumento molto modesto del tasso glicemico, in seguito alla ingestione di 20 gr. di glucosio, un aumento cioè non

(1) Silvestri. Policlinico, Sez. med., 1922.
(2) Condorelli. Annali di Clinica Terapeutica, 1924.
(3) Condorelli. Policlinico, Sez. med., 1924; Bull. ed Atti della R. Acc. Med. di Roma, gennaio 1924-giugno 1924.

superiore a quello che si suole avere nei soggetti a fegato sano, con questa differenza però, che mentre nei soggetti normali questo aumento è fugace, negli ammalati di fegato esaminati, l'iperglicemia durava a lungo (oltre 90' dall'ingestione del glucosio).

Questa maniera di comportarsi della glicemia alimentare non può essere spiegata col solito meccanismo finora ammesso; perchè mai nell'individuo normale la iperglicemia stabilitasi dura 30', mentre nell'ammalato di fegato dura oltre 90'?

Qui il circolo portale non può essere chiamato in causa: sono fenomeni che si svolgono nel circolo generale.

Ancora degli altri dati infirmano la classica concezione della funzione glicopessica del fegato. Se la genesi della iperglicemia alimentare fosse dovuta al fatto che una certa quantità di glucosio assorbito per l'intestino sorpassa la barriera epatica e penetra nel circolo generale, noi dovremmo trovare delle iperglicemie alimentari molto più cospicue nei casi in cui esiste un impedimento del circolo portale (cirrosi di Laennec, piletrombosi, ecc.) a preferenza di quei casi in cui questo impedimento non esiste (itteri emolitici, itteri infettivi, angiocoliti, tumori, ecc. ecc.). Ora, come rilevasi anche dai casi da me studiati, non si verifica nulla di tutto ciò: generalmente non è osservabile una più pronunziata iperglicemia negli ammalati di fegato con impedimento del circolo portale. A questi argomenti tratti da un esame attento delle curve glicemiche in diverse condizioni fisiologiche e morbose, vi sono da aggiungere degli altri dati sperimentali di grandissimo valore. Una delle cose più interessanti, è lo speciale comportamento della curva glicemica in seguito alla introduzione per via parenterale del glucosio. Come risulta da ricerche di Rigler ed Ulrich (1) e di Caltabiano condotte in quest'Istituto (2) se si iniettano 20 gr. di glucosio in 100 cmc. d'acqua per via endovenosa in un soggetto normale, nel sangue prelevato dopo 30' non si riscontra che una modica iperglicemia; dopo 60' il tasso glicemico è già ritornato ai valori che aveva prima dell'iniezione endovenosa di glucosio. Le su ricordate ricerche del dott. Caltabiano sui conigli, dimostrano che la curva glicemica in seguito alle iniezioni sottocutanee ed endovenose di glucosio, sono del tutto simili a quelle che si ottengono somministrando il glucosio per via enterica; rapido aumento del tasso glicemico e rapido ritorno ai valori normali.

Mette conto di riportare qui le variazioni glicemiche prodotte in uno stesso individuo, cui sono stati somministrati 20 gr. di glucosio al mattino a digiuno, un giorno per via endovenosa ed un giorno per os:

TABELLA I.

Soggetto normale.

Glicemia a digiuno:	Zucchero totale	gr.	1.30 ‰
	» libero	»	0.83 ‰
	» combinato	»	0.47 ‰

(1) Rigler L. B. and Ulrich H. L. Arch. f. intern. med., vol. 32, p. 343, 1923.
(2) Annali di Clin. terap., 1925.

Somministrazione di gr. 20 di glucosio.

Dopo 30′	Zucch. tot. 1.38 ‰	Zucch. lib. 1.09 ‰	Zucch. comb. 0.29 ‰
» 60′	» » 1.29 ‰	» » 0.85 ‰	» » 0.44 ‰
» 90′	» » 1.31 ‰	» » 0.80 ‰	» » 0.51 ‰

Lo stesso soggetto dopo 2 giorni.

Glicemia a digiuno: Zucchero totale gr. 1.25 ‰
» libero » 0.78 ‰
» combinato » 0.47 ‰

Iniezione endovenosa di 20 gr. di glucosio in 40 cmc. di acqua.

Dopo 15′	Zucch. tot. 1.50 ‰	Zucch. lib. 1.28 ‰	Zucch. comb. 0.22 ‰
» 30′	» » 1.39 ‰	» » 1.07 ‰	» » 0.32 ‰
» 60′	» » 1.28 ‰	» » 0.82 ‰	» » 0.46 ‰
» 90′	» » 1.28 ‰	» » 0.75 ‰	» » 0.53 ‰

Da parte nostra vien confermato quanto hanno visto Riegler, Ulrich e Caltabiano, aggiungendo che anche le variazioni dello zucchero combinato sono del tutto simili nei quadri glicemici provocati mediante la somministrazione del glucosio per os e per via endovenosa.

Ora tutto ciò costituisce un dato di fatto formidabile contro la classica concezione dell'influenza esercitata dal fegato sul quadro della glicemia alimentare. Quando il glucosio è iniettato direttamente nella circolazione generale, non è più possibile invocare la funzione glicopessica del fegato, concepita come un arresto di glucosio apportato dalla vena porta. Si è costretti a pervenire alla seguente conclusione: *il quadro caratteristico delle iperglicemie da ingestione di glucosio si riproduce anche introducendo direttamente il glucosio nel circolo generale, in modo da escludere la cosidetta funzione glicopessica del fegato.*

La somministrazione di glucosio per via sottocutanea dà modificazioni appena apprezzabili del tasso glicemico e ciò malgrado l'assorbimento del glucosio sia molto rapido. Riporto qui un esperimento, che dimostra il diverso aspetto del quadro glicemico in seguito alla somministrazione di 20 gr. di glucosio per le differenti vie.

TABELLA II.

Soggetto normale.

Glicemia a digiuno: Zucchero totale gr. 1.20 ‰
» libero » 0.80 ‰
» combinato » 0.40 ‰

Somministrazione di gr. 20 di glucosio sciolti in 40 cmc. d'acqua.

Dopo 30′	Zucch. tot. 1.38 ‰	Zucch. lib. 1.10 ‰	Zucch. comb. 0.28 ‰
» 60′	» » 1.27 ‰	» » 0.84 ‰	» » 0.43 ‰
» 90′	» » 1.20 ‰	» » 0.73 ‰	» » 0.47 ‰

Lo stesso soggetto dopo 2 giorni.

Glicemia a digiuno:	Zucchero totale	gr.	1.23 ‰
	» libero	»	0.81 ‰
	» combinato	»	0.42 ‰

Iniezione endovenosa di gr. 20 di glucosio sciolti in 40 cmc. d'acqua.

Dopo 30′	Zucch. tot.	1.41 ‰	Zucch. lib.	1.10 ‰	Zucch. comb.	0.31 ‰
» 60′	» »	1.22 ‰	» »	0.79 ‰	» »	0.43 ‰
» 90′	» «	1.24 ‰	« »	0.78 ‰	» »	0.46 ‰

Lo stesso soggetto dopo 2 giorni.

Glicemia a digiuno:	Zucchero totale	gr.	1.26 ‰
	» libero	»	0.79 ‰
	» combinato	»	0.47 ‰

Iniezione sottocutanea di gr. 20 di glucosio sciolti in 40 cmc. d'acqua.

Dopo 30′	Zucch. tot.	1.28 ‰	Zucch. lib.	0.82 ‰	Zucch. comb.	0.46 ‰
» 60′	» »	1.23 ‰	» »	0.80 ‰	» »	0 43 ‰
» 90′	» »	1.25 ‰	» »	0.78 ‰	» »	0.47 ‰

Queste ricerche di cui qui è solo riportato un esempio, ci dimostrano un fatto di notevole importanza nei soggetti normali: il glucosio introdotto direttamente nei tessuti non modifica quasi per nulla il quadro glicemico, mentre somministrato per via enterica determina costantemente una modesta ma apprezzabile iperglicemia.

Dopo questi dati sperimentali, non credo si possa avere più il diritto di sostenere la teoria della funzione glicopessica del fegato nel modo come originariamente fu concepita da Claude Bernard.

Recentemente ancora altri dati sperimentali sono venuti a rafforzare quest'idee da noi già prospettate in altra pubblicazione (1): sono degli esperimenti tendenti ad illustrare direttamente i quesiti più su prospettati.

Gigon (2) dimostra che una fortissima quantità di glucosio somministrata per via enterale è assorbita dai linfatici e direttamente versata, per mezzo del dotto toracico, nella circolazione generale. Egli conduce così l'esperimento: mette allo scoperto il dotto toracico di una capra e lo drena a permanenza intercettando così la linfa: fa quindi ingerire all'animale del glucosio; determina la glicemia prima dell'ingestione e durante l'assorbimento, e tutto il glucosio contenuto nella linfa raccolta: viene così alla conclusione che per via linfatica è assorbita circa la stessa quantità di glucosio che per via portale.

Un altro esperimento interessantissimo è il seguente: il Gigon inietta nella parte inferiore del digiuno di un cane una certa quantità di glucosio, determina quindi il tasso del glucosio nel sangue prelevato contemporaneamente dalla porta e dalla sovraepatica: l'A. trova l'identica concentrazione.

(1) Bull. ed Atti della R. Acc. Medica di Roma, 1924.
(2) Gigon. Zeit. f. Klin. Med., vol. 10, 1925.

Il fegato lascia quindi passare nella circolazione generale tutto il glucosio che per via ematica è stato assorbito dalle pareti intestinali. Anche con l'esperimento diretto la teoria glicopessica del fegato è pienamente colpita. Invero la mole dei fatti apportata contro la classica maniera di concepire l'influenza del fegato sulla regolazione del quadro glicemico durante l'assorbimento di glucosio per le pareti intestinali, è tale che bisogna decidersi ad abbandonare una vecchia teoria, che non ha più alcun punto di appoggio.

Dobbiamo invece volgere le nostre indagini, spoglie di ogni preconcetto aprioristico, per studiare la vera essenza di un fenomeno, che dal 1855 è stato interpretato al lume di una teoria ammessa come un postulato.

***

E innegabile che in tutti i casi in cui il fegato è funzionalmente leso si ha una deviazione del quadro della normale glicemia alimentare.

Si tratta di interpretare con quale meccanismo la lesione funzionale del fegato intervenga a modificare il quadro della glicemia alimentare. Dopo quanto abbiamo detto sorge naturale il dubbio che non sia la lesione della funzione glicopessica del fegato, come classicamente è intesa ad apportare tali modificazioni.

Malgrado ciò la prova diretta di questo finora manca. Ho voluto quindi indagare bene questo punto. In individui con fegato leso ho fatto parallelamente lo studio delle variazioni glicemiche in seguito alla somministrazione di 20 gr. di glucosio per os e per via endovenosa.

Gli esperimenti sono stati condotti somministrando il glucosio la mattina a digiuno, il sangue è stato prelevato prima della somministrazione e ogni 30′ dopo la somministrazione, per 2 ore di seguito.

Riporto qui i risultati ottenuti:

TABELLA III.

1) Calcolosi epatica con ittero da stasi:

Glicemia a digiuno:	Zucchero totale	gr.	1.28 ‰
	» libero	»	1.07 ‰
	» combinato	»	0.21 ‰

Somministrazione di gr. 20 di glucosio sciolti in 40 cmc. di acqua.

Dopo 30′	Zucch. tot.	1.96 ‰	Zucch. lib.	1.76 ‰	Zucch. comb.	0.20 ‰
» 60′	» »	1.85 ‰	» »	1.23 ‰	» »	0.62 ‰
» 90′	» »	1.76 ‰	» »	1.19 ‰	» »	0.57 ‰
» 120′	» »	1.51 ‰	» »	0.93 ‰	» »	0.58 ‰

Glicemia a digiuno:	Zucchero totale	gr.	1.30 ‰
	» libero	»	0.78 ‰
	» combinato	»	0.52 ‰

Iniezione endovenosa di 20 gr. di glucosio sciolti in 40 cmc. di acqua.

Dopo 30′	Zucch. tot.	1.74 ‰	Zucch. lib.	1.19 ‰	Zucch. comb.	0.55 ‰
» 60′	» »	1.53 ‰	» »	1.03 ‰	» »	0.50 ‰
» 90′	» »	1.44 ‰	» »	0.92 ‰	» »	0.54 ‰
» 120′	» »	1.44 ‰	» »	0.82 ‰	» »	0.62 ‰

2) Fegato da stasi:

Glicemia a digiuno:	Zucchero totale	gr.	1.13 ‰
	» libero	»	0.72 ‰
	» combinato	»	0.41 ‰

Somministrazione di 20 gr. di glucosio sciolti in 40 cmc. di acqua.

Dopo 30′	Zucch. tot.	1.48 ‰	Zucch. lib	1.18 ‰	Zucch. comb.	0.30 ‰
» 60′	» »	1.21 ‰	» »	0.82 ‰	» »	0.39 ‰
» 90′	» »	1.17 ‰	» »	0.75 ‰	» »	0.42 ‰
» 120′	» »	1.14 ‰	» »	0.74 ‰	» »	0.40 ‰

Dopo 2 giorni:

Glicemia a digiuno:	Zucchero totale	gr.	1.07 ‰
	» libero	»	0.64 ‰
	» combinato	»	0.43 ‰

Iniezione endovenosa di gr. 20 di glucosio sciolti in 40 cmc. di acqua.

Dopo 30′	Zucch. tot.	1.43 ‰	Zucch. lib.	1.15 ‰	Zucch. comb.	0.28 ‰
» 60′	» »	1.07 ‰	» »	0.71 ‰	» »	0.36 ‰
» 90′	» »	1.07 ‰	» »	0.67 ‰	» »	0.40 ‰
» 120′	» »	1.07 ‰	» »	0.67 ‰	» »	0.40 ‰

3) Cirrosi atrofica di Laennec.

Glicemia a digiuno:	Zucchero totale	gr.	1.38 ‰
	» libero	»	0.84 ‰
	» combinato	»	0.54 ‰

Somministrazione di gr. 20 di glucosio sciolti in 40 cmc. di acqua.

Dopo 30′	Zucch. tot.	2.06 ‰	Zucch. lib.	1.60 ‰	Zucch. comb.	0.46 ‰
» 60′	» »	1.65 ‰	» »	1.08 ‰	» »	0.57 ‰
» 90′	» »	1.45 ‰	» »	0.70 ‰	» »	0.75 ‰
» 120′	» »	1.34 ‰	» »	0.70 ‰	» »	0.64 ‰

Dopo 2 giorni:

Glicemia a digiuno:	Zucchero totale	gr.	1.21 ‰
	» libero	»	0.96 ‰
	» combinato	»	0.25 ‰

Iniezione endovenosa di gr. 20 di glucosio sciolti in 40 cmc. di acqua.

Dopo 30′	Zucch. tot.	1.85 ‰	Zucch. lib.	1.62 ‰	Zucch. comb.	0.23 ‰
» 60′	» »	1.44 ‰	» »	1.00 ‰	» »	0.44 ‰
» 90′	» »	1.44 ‰	» »	0.64 ‰	» »	0.80 ‰
» 120′	» »	1.32 ‰	» »	0.61 ‰	» »	0.71 ‰

4) Cancro secondario del fegato — Ittero:

Glicemia a digiuno:	Zucchero totale	gr.	2.25 ‰
	» libero	»	1.14 ‰
	» combinato	»	1.11 ‰

Somministrazione di gr. 20 di glucosio sciolti in 40 cmc. di acqua.

Dopo 30′	Zucch. tot.	2.59 ‰	Zucch. lib.	2.05 ‰	Zucch. comb.	0.54 ‰
» 60′	» »	2.56 ‰	» »	1.98 ‰	» »	0.60 ‰
» 90′	» »	2.48 ‰	» »	1.97 ‰	» »	0.51 ‰
» 120′	» »	2.30 ‰	» »	1.80 ‰	» »	0.50 ‰

Glicemia a digiuno:	Zucchero totale	gr.	2.10 ‰
	» libero	»	1.13 ‰
	» combinato	»	0.97 ‰.

Iniezione endovenosa di gr. 20 di glucosio sciolti in 40 cmc. di acqua.

Dopo 30′	Zucch. tot.	2.68 ‰	Zucch. lib.	2.09 ‰	Zucch. comb.	0.59 ‰
» 60′	» »	2.66 ‰	» »	2.01 ‰	» »	0.65 ‰
» 90′	» »	2.56 ‰	» »	2.00 ‰	» »	0.56 ‰
» 120′	» »	2.43 ‰	» »	1.87 ‰	» »	0.56 ‰

5) Grosso fegato da stasi.

Glicemia a digiuno:	Zucchero totale	gr.	1.75 ‰
	» libero	»	0.95 ‰
	» combinato	»	0.80 ‰

Ingestione di gr. 20 di glucosio sciolti in 40 cmc. di acqua.

Dopo 30′	Zucch. tot.	2.07 ‰	Zucch. lib.	1.34 ‰	Zucch. comb.	0.73 ‰
» 60′	» »	2.06 ‰	» »	1.25 ‰	» »	0.81 ‰
» 90′	» »	1.70 ‰	» »	0.98 ‰	» »	0.72 ‰

Dopo 2 giorni:

Glicemia a digiuno:	Zucchero totale	gr.	1.79 ‰
	» libero	»	0.87 ‰
	» combinato	»	0.92 ‰

Iniezione endovenosa di gr. 20 di glucosio sciolti in 40 cmc. di acqua.

Dopo 30′	Zucch. tot.	2.08 ‰	Zucch. lib.	1.25 ‰	Zucch. comb.	0.83 ‰
» 60′	» »	2.25 ‰	» »	1.36 ‰	» »	0.89 ‰
» 90′	» »	1.76 ‰	» »	0.92 ‰	» »	0.84 ‰

6) Carcinoma del fegato (primitivo?) (*)

Glicemia a digiuno:	Zucchero totale	gr.	3.35 ‰
	» libero	»	3.14 ‰
	» combinato	»	0.21 ‰

(*) Si tratta di quel caso citato più sopra, in cui esisteva intensissima iperglicemia senza glicosuria, l'ammalato era in *limine vitae;* infatti è morto l'indomani dell'ultima prova.

Somministrazione di gr. 20 di glucosio sciolti in 40 cmc. di acqua.

Dopo 30′	Zucch. tot. 4.10 ‰	Zucch. lib. 3.25 ‰	Zucch. comb.	0.85 ‰
» 60′	» » 4.25 ‰	» » 4.25 ‰	» »	0.00 ‰
» 90′	» » 4.19 ‰	» » 4.12 ‰	» »	0.07 ‰

Dopo 2 giorni:

Glicemia a digiuno:	Zucchero totale	gr. 3.40 ‰
	» libero	» 3.21 ‰
	» combinato	» 0.19 ‰

Iniezione endovenosa di gr. 20 di glucosio sciolti in 40 cmc. di acqua.

Dopo 30′	Zucch. tot. 4.30 ‰	Zucch. lib. 4.25 ‰	Zucch. comb.	0.05 ‰
» 60′	» » 4.25 ‰	» » 4.25 ‰	» »	0.00 ‰
» 90′	» » 4.20 ‰	» » 4.15 ‰	» »	0.05 ‰

Dai dati su riportati si ricava che la curva glicemica decorre nello stesso modo, sia che il glucosio sia somministrato per os, sia che venga iniettato endovena. Soltanto vi è da notare che negli ultimi due casi, mentre somministrando il glucosio per os l'acme dell'aumento dello zucchero libero si aveva dopo 60′, iniettando il glucosio endovena si ebbe l'acme dopo 30′, pur rimanendo protratta l'iperglicemia oltre i 90′.

I risultati sono inequivocabili: nei casi in cui il fegato è leso, le peculiari modificazioni del quadro glicemico si hanno anche quando il glucosio è somministrato per via endovenosa.

Questo dato di fatto ci autorizza a rafforzare la convinzione che il fegato esercita la sua funzione regolatrice sul contenuto in glucosio del sangue, dopo somministrazione di idrati di carbonio, con un meccanismo che si esplica per via della circolazione generale, anzichè per la sola via portale.

La questione viene ad essere ridotta a questi termini: il fegato normalmente impedisce un eccessivo e duraturo aumento del tasso glicemico in seguito alla somministrazione di glucosio per via enterica o endovenosa, con un meccanismo non ancora noto, che si esplica prevalentemente nel circolo generale.

Cerchiamo ora di chiarire, per quanto ci sia possibile, tale meccanismo.

Non vi è oramai dubbio alcuno, che se non tutto, almeno molta parte del glucosio assorbito per l'intestino passa nella circolazione generale, senza che venga arrestato come prima si ammetteva, dal fegato. Ciò avviene con due meccanismi: *a*) perchè una parte notevole del glucosio è assorbita dai linfatici della parete intestinale e per via del dotto toracico si versa nella succlavia di sinistra (Gigon); *b*) perchè anche parte del glucosio assorbito per via ematica sfugge la barriera epatica e si ritrova nelle vene sovraepatiche (Gigon).

Noi non crediamo che tutto il glucosio assorbito per i capillari intestinali attraversa il fegato senza essere, almeno in parte, fissato.

Dalle stesse accurate esperienze di Gigon risulta che l'aumento del glucosio nel sangue delle sovraepatiche si riscontra soltanto nei 30′ che seguono

immediatamente alla introduzione del glucosio, mentre l'assorbimento continua anche dopo tale periodo. Dalle ricerche di Albertoni sappiamo che la velocità di assorbimento del glucosio da parte dell'intestino decresce con il tempo e che perciò è massimo nella prima mezz'ora. È logico quindi ammettere, che del glucosio portato al fegato dalla vena porta, una parte venga fissata, un'altra sfugga, e che l'aumento del tasso glicemico nel sangue sovraepatico esista solo quando, essendo massima la rapidità di assorbimento del glucosio per via ematica (primi 30' successivi all'ingestione), al fegato giunge una tale quantità di glucosio che non possa essere tutto fissato — ragione per cui una parte passa per via delle sovraepatiche nel circolo generale.

Il glucosio penetrato per via linfatica e per via sovraepatica nel circolo generale, nel soggetto fisiologico rapidamente scompare dalla circolazione: infatti l'aumento del tasso glicemico, che si inizia 5' dopo l'ingestione di 20 grammi di glucosio, raggiunge l'acme dopo 20' e permane solo fino a 40'-50' dall'ingestione.

Con quale meccanismo avviene la scomparsa della iperglicemia? Ammettendo che una parte del glucosio giunto al fegato per via portale sia ivi fissato, non vi è nessuna ragione per non ammettere che anche il glucosio che vi giunga per mezzo dell'arteria epatica non vi debba ugualmente essere fissato.

Il modo di distribuzione dell'arteria epatica ci dà piena ragione del fatto: astrazione facendo dei rami dei condotti biliari, dei rami vascolari e dei rami capsulari che costituiscono nel loro complesso le diramazioni di importanza secondaria, i rami più importanti della arteria epatica, cioè i rami *interlobulari,* hanno l'identica distribuzione e l'identico destino dei rami della porta. Essi, giunti agli spazi interlobulari, si dividono in 4-5 diramazioni, che penetrano nei lobuli vicini, ove si risolvono immediatamente nella parte più periferica del lobulo in una sottile rete capillare.

Sia che le diramazioni dell'arteria epatica entrino nel lobulo separatamente, sia che vi arrivino come satelliti dei dotti biliari, hanno lo stesso destino; le loro diramazioni si gettano nel reticolo capillare del sistema portale. Il sangue dell'arteria epatica viene quindi, insieme con quello portale, in intimo contatto con le cellule epatiche, che hanno scavati nei loro spigoli dei solchi in cui decorrono i capillari che contraggono così rapporti con 3 o 4 cellule vicine; infine il sangue dell'arteria epatica insieme con quello portale è raccolto dalle vene centrobulbari e si versa per via sovraepatica nella cava inferiore.

Non vi ha dubbio alcuno che il glucosio pervenuto al fegato per via arteriosa possa esservi fissato come quello giuntovi per via portale.

Si può dunque ammettere che passato il primo periodo in cui, data la rapidità dell'assorbimento intestinale, al fegato giungono quantità massive di glucosio che non possono essere fissate; il glucosio penetrato nel circolo

generale attraverso le vie linfatiche e per le sovraepatiche, può essere in secondo tempo fissato dal fegato ove giunge altresì per via dell'arteria epatica.

Questa ipotesi spiegherebbe molti dati di fatto:

1) l'aspetto del quadro glicemico dopo la somministrazione del glucosio per via enterica e per via endovenosa è identico, perchè nel primo caso il glucosio arriva al fegato per la porta, nel secondo per l'arteria epatica;

2) ammettendo tale ipotesi si comprende anche lo speciale quadro glicemico presentato dagli ammalati di fegato in seguito alla somministrazione di 20 gr. di glucosio.

Infatti le caratteristiche della curva glicemica dell'ammalato di fegato sono le seguenti:

a) aumento abnorme della glicemia;

b) maggior durata dell'iperglicemia in confronto dei soggetti normali.

La prima caratteristica si spiega facilmente: mentre il fegato normale, del glucosio che gli giunge attraverso la porta, ne fissa una parte, facendo passare nel sangue sovraepatico il di più: il fegato che ha leso questa funzione ne fa passare una maggiore quantità. La quantità di glucosio che in questa condizione perviene nel circolo generale è maggiore di quella che si ha normalmente e quindi l'iperglicemia è più cospicua.

Nessuna iperglicemia prodottasi, per quanto cospicua essa sia, può durare a lungo se il fegato funziona; infatti anche iniettando il glucosio direttamente nelle vene l'iperglicemia cade rapidamente, perchè il fegato fissa il glucosio che gli arriva con l'arteria epatica. Se invece il fegato ha lesa la funzione glicopessica, l'iperglicemia si mantiene lungamente, perchè il glucosio penetrato in maggiore quantità nel circolo generale non è fissato dal fegato neppure in secondo tempo, quando cioè arriva a quest'organo per via arteriosa. Ecco spiegata anche la seconda caratteristica della curva glicemica degli ammalati di fegato.

Un altro dato importante è spiegabilissimo con questa ipotesi: *la durata e l'intensità della iperglicemia alimentare non è in rapporto con le condizioni del circolo portale, ma con lo stato funzionale del parenchima epatico.*

Benchè l'ipotesi esposta più su possa essere capace di spiegarci abbastanza soddisfacentemente i fatti osservati, abbiamo il dovere di vagliare se gli stessi fatti non possono anche essere spiegati in altro modo.

La normale iperglicemia alimentare dilegua rapidamente: il di più di glucosio penetrato nel circolo generale scompare dalla circolazione e, come abbiamo visto, nessun argomento si oppone all'ipotesi che questo zucchero possa essere fissato dal fegato. Ma si può anche prospettare l'ipotesi che altri organi possano contribuire alla rapida fissazione del glucosio penetrato nel circolo generale. La muscolatura contiene notevoli quantità di glicogene, potremmo dunque ammettere che parte del glucosio sia sottratta al circolo perchè fissato dai muscoli sotto forma di glicogene. Una simile ipotesi non può essere respinta a priori. Si può soltanto obiettare che il contenuto in glicogene del tes-

suto muscolare non è molto cospicuo. Può aumentare notevolmente mediante la resezione dei nervi motori, in tal caso nei muscoli si è trovato un aumento del 20-30 % del contenuto primitivo in glicogene: questa è la condizione in cui il tessuto muscolare si è trovato più ricco in glicogene. Le variazioni del glicogene muscolare sono in rapporto con la funzione muscolare stessa: si ha aumento nel riposo, diminuzione nel lavoro.

Un parallelismo tra contenuto in zucchero del sangue e contenuto in glicogene nei muscoli non è noto. È da rilevare anzi che in alcune specie di iperglicemie il glicogene muscolare diminuisce (come quello epatico); così avviene nell'iperglicemia adrenalinica, da puntura del quarto ventricolo e da diabete pancreatico.

Non vi ha in sostanza alcun argomento per poter respingere od ammettere l'ipotesi che parte del glucosio, penetrata nella circolazione generale durante l'assorbimento intestinale, non sia fissato dai muscoli (1) e dai tessuti in genere.

Vi è però un argomento che parlerebbe contro questa ipotesi: nei casi in cui esiste una lesione funzionale del fegato la iperglicemia alimentare dura molto a lungo. Ora, se normalmente il meccanismo con cui si riduce la iperglicemia alimentare fosse la fissazione del glucosio presso i muscoli, non si comprenderebbe la ragione per cui tale funzione dovesse essere danneggiata nei casi in cui il fegato è leso. Io credo che l'argomento abbia un valore molto probativo, se non assoluto. Si potrebbe obiettare che non è escluso che un perturbamento funzionale del fegato possa in qualche modo influire sulla formazione del glicogene muscolare. Ciò che si ammette è che il glicogene muscolare provenga da quello epatico: secondo tale ipotesi i muscoli non potrebbero essere capaci di sottrarre direttamente dal circolo glucosio per fissarlo. Il glicogene sarebbe prima formato nel fegato e poi trasportato nei muscoli. Ad ogni modo, anche che i muscoli potessero autonomamente formare glicogene dal glucosio, non vi è alcun argomento che possa far pensare ad una influenza esercitata dal fegato su tale funzione della fibra muscolare.

A noi sembra dunque che, pur non potendo respingere la ipotesi che il tessuto muscolare fissando una certa quantità di glucosio contribuisca in parte alla rapida scomparsa della iperglicemia alimentare, l'organo che essenzialmente rende brevissimo il periodo iperglicemico è il fegato che per mezzo della circolazione arteriosa fissa il di più di glucosio penetrato nel circolo generale.

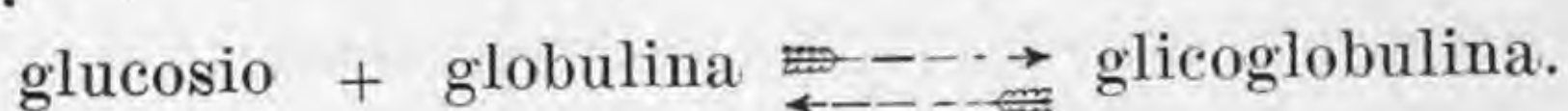
***

Dalle ricerche da me fatte nelle variazioni dello zucchero combinato del sangue durante la glicemia alimentare, risulta anche che uno dei modi, in cui scompare lo zucchero dal sangue circolante è la trasformazione di esso

(1) Puzylecki (*Arch. inter. de Physiol.*, vol. 23, n. 1, p. 51, 1924), sostiene che quando alla introduzione per via enterica o sottocutanea di glucosio consegue iperglicemia, significa che il glucosio si deposita come glicogene nei muscoli; mentre che se è fissato dal fegato non segue iperglicemia.

in zucchero combinato e la successiva fissazione di questa combinazione globulinica dello zucchero da parte dei tessuti. Si osserva infatti con la massima costanza che in corrispondenza dell'aumento dello zucchero del sangue in seguito all'ingestione di glucosio, si ha costantemente una diminuzione, qualche volta la scomparsa dello zucchero combinato. Successivamente si osserva che man mano che il tasso dello zucchero libero diminuisce, aumenta invece il tasso dello zucchero combinato. Questa frazione dello zucchero del sangue raggiunge il suo acme quando (dopo 90') il tasso dello zucchero libero già da tempo è ritornato ai valori iniziali. L'aumento dello zucchero combinato non dura però che 30'. Infatti 120' dopo l'ingestione del glucosio, sia il tasso dello zucchero libero, sia quello dello zucchero combinato sono ritornati alla norma.

Ora potrebbe formularsi l'ipotesi che nei casi in cui vi sia una iperglicemia alimentare di lunga durata, possa anche influire nella genesi di questo fenomeno una mancata trasformazione di zucchero libero in combinato, cosa che potrebbe verificarsi in due modi: o perchè nel sangue è affievolita la sintesi glicoglobulinica, o perchè lo zucchero combinato formatosi non è fissato dai tessuti e così tolto dalla circolazione: un accumulo nel sangue del prodotto di reazione danneggerebbe l'ulteriore progredire della sintesi glicoglobulinica.

$$\text{glucosio} + \text{globulina} \rightleftarrows \text{glicoglobulina}.$$

Troviamo noi nelle ricerche fate sugli epatici alcun argomento per appoggiare, ò respingere questa ipotesi?

Dalle numerosissime esperienze di Rapisardi (1) nella glicemia a digiuno, e da me (2) nella glicemia alimentare ed adrenalinica negli ammalati di fegato, risulta che esiste sempre un notevole perturbamento della normale curva dello zucchero combinato del sangue.

Troviamo infatti spesso un forte aumento del tasso dello zucchero combinato nel sangue dei malati di fegato (prelevamento fatto a digiuno). Non è però infrequente trovare una forte diminuzione di questa frazione di zucchero in alcuni casi di epatopatie. È anche da rilevare che quasi costantemente negli ammalati di fegato è riscontrabile una deviazione dal normale comportamento dalla curva dello zucchero combinato durante la glicemia alimentare (1) e precisamente: *a*) un ritardo nel normale aumento dello zucchero combinato; *b*) un mancato aumento dello zucchero combinato; *c*) un accumulo dello zucchero combinato nel sangue.

Queste turbe sono quasi costanti negli ammalati di fegato, costanti come le turbe a carico delle variazioni dello zucchero libero del sangue. Noi quindi possiamo anche trovare qualche argomento che ci faccia propendere ad ammettere una influenza spiegata dal fegato nella trasformazione dello zuc-

(1) RAPISARDI. Sicilia Sanitaria, 1923.
(2) CONDORELLI. Bull. ed Atti della R. Acc. Medica di Roma, 28 giugno 1924.

chero libero in combinato e nella successiva fissazione di questo zucchero da parte dei tessuti.

Non possiamo in nessun modo precisare, per mancanza di dati di fatto in quale modo il fegato influisca su questi fenomeni, che si verificano nel circolo generale. Anche tra gli esperimenti riportati in questo lavoro ve n'ha qualcuno molto dimostrativo: basta dare uno sguardo alle variazioni dello zucchero combinato durante la glicemia alimentare nel caso di cirrosi atrofica di Laennec.

Abbiamo in tal caso un cospicuo aumento dello zucchero combinato, che perdura a lungo; lo stesso può dirsi del caso I (calcolosi epatica). Un persistente aumento dello zucchero combinato del sangue può essere sufficiente a spiegare il permanere di una piccola elevazione dello zucchero libero del sangue, perchè ne verrebbe ostacolata la trasformazione in glicoglobulina.

Non raramente si ha un progressivo aumento del tasso dello zucchero libero del sangue dopo 30' 60' e 90' minuti dall'ingestione di 20 gr. di glucosio.

Ciò può essere dovuto a due cause: *a*) a un perturbamento nello assorbimento del glucosio da parte della mucosa intestinale; *b*) a la impossibilità di smaltire il glucosio che man mano è versato nel sangue: quindi l'aumento graduale di questo fino a che dura l'assorbimento intestinale di glucosio.

La prima spiegazione è poco soddisfacente: anche ammesso che le con dizioni di assorbimento del glucosio da parte della mucosa intestinale non siano buone, non vi è nessuna ragione per ammettere che vi debba essere un invertimento del ritmo di assorbimento. L'assorbimento avverrà meno rapidamente, ma deve aversi sempre il massimo nella prima mezz'ora, e poi man mano una diminuzione della intensità di assorbimento, che durerà però più a lungo. Per questo solo disturbo non sarebbe giustificato un aumento progressivo del tasso glicemico, 60' e 90' dopo l'ingestione di glucosio, visto che sempre il massimo assorbimento deve verificarsi nella prima mezz'ora.

Con la seconda ipotesi il fenomeno è invece spiegabilissimo: in un primo tempo, del glucosio assorbito, parte è trattenuto dal fegato e parte è versato nella circolazione generale: di questa ultima porzione, parte è ancora inviato al fegato per mezzo dell'arteria epatica, parte trasformato in zucchero combinato e fissato dai varii tessuti. Se però la velocità con cui il sangue smaltisce il glucosio che gli arriva dall'intestino è minore di quella con cui il glucosio gli perviene, si deve produrre inevitabilmente un aumento, che sarà tanto più duraturo quanto più bassa è la possibilità di allontanare il glu cosio dalla circolazione.

Si comprende però facilmente, come un assorbimento intestinale che duri più a lungo, possa contribuire a provocare una curva glicemica, in cui l'au mento dello zucchero libero sia meno elevato, ma duri più a lungo.

*
* *

Abbiamo però ancora degli altri punti da chiarire circa l'aspetto della curva della glicemia alimentare negli ammalati di fegato.

È opinione diffusa, seguendo le classiche concezioni della funzione glicopessica del fegato, che l'elevata iperglicemia alimentare sia il segno caratteristico della lesione funzionale del fegato. Questo concetto, è stato ribadito dal fatto che in molti soggetti, in cui evidentemente si ha una lesione funzionale del fegato, con l'ingestione di 20 gr. di zucchero si ottiene una forte elevazione, più o meno duratura della glicemia.

A questo dato di fatto mi sia consentito di opporne degli altri: in molti casi in cui indiscutibilmente esiste una lesione funzionale del fegato, si ha, è vero, una evidente modificazione dell'aspetto della curva glicemica, ma questa modificazione non è certamente rappresentata da una cospicua elevazione del tasso glicemico.

Di questi casi noi ne abbiamo registrato parecchi: eccone qualche esempio:

Malaria cronica-epato-splenomegalia-urobilinuria. (*)

Glicemia a digiuno:	Zucchero totale	gr.	1.82 ‰
	» libero	»	0.71 ‰
	» combinato	»	1.11 ‰

Somministrazione di gr. 20 di glucosio sciolti in 40 cmc. di acqua.

Dopo						
Dopo 30′	Zucch. tot.	1.82 ‰	Zucch. lib.	0.87 ‰	Zucch. comb.	0.95 ‰
» 60′	» »	1.96 ‰	» »	0.89 ‰	» »	1.07 ‰
» 90′	» »	1.82 ‰	» »	0.83 ‰	» »	0.99 ‰

Malaria cronica-epato-splenomegalia-urobilinuria.

Glicemia a digiuno:	Zucchero totale	gr.	1.44 ‰
	» libero	»	1.00 ‰
	» combinato	»	0.44 ‰

Ingestione di gr. 20 di glucosio sciolti in 40 cmc. di acqua.

Dopo						
Dopo 30′	Zucch. tot.	1.78 ‰	Zucch. lib.	1.17 ‰	Zucch. comb.	0.61 ‰
» 60′	» »	1.53 ‰	» »	1.17 ‰	» »	0.35 ‰
» 90′	» »	1.50 ‰	» »	1.10 ‰	» »	0.40 ‰

Si tenga presente un altro dato importante: in molti casi di malattie epatiche, la mattina a digiuno vi è una netta ipoglicemia. Riporto qui la glicemia di un ammalato di cancro del fegato agonizzante:

Zucchero tot. 0.96 ‰;
Zucchero lib. 0.50 ‰;
Zucchero comb. 0.46 ‰.

(*) Vedi CONDORELLI: Bull. ed Atti della R. Acc. Medica di Roma, giugno 1924.

Non si può mettere lontanamente in dubbio che in tutti questi casi esistesse una lesione funzionale del fegato, eppure manca il fenomeno della iperglicemia (aumento del tasso dello zucchero libero) alimentare.

In un caso di cancro secondario del fegato, non abbiamo anzi riscontrato alcun aumento alla prova della glicemia alimentare:

Glicemia a digiuno:	Zucchero totale	gr.	1.67 ‰
	» libero	»	0.93 ‰
	» combinato	»	0.74 ‰

Somministrazione di gr. 20 di glucosio.

Dopo	30′	Zucch. tot.	1.67 ‰	Zucch. lib.	0.93 ‰	Zucch. comb.	0.74	‰
»	60′	» »	1.69 ‰	» »	0.83 ‰	»	0.86	‰
»	90′	» »	1.51 ‰	» »	0.76 ‰	»	0.75	‰

Ad appoggiare queste osservazioni cliniche abbiamo degli altri fatti sperimentali di alto interesse fisiopatologico.

I primi sperimentatori che si sono occupati degli effetti delle epatectomie sul ricambio in generale (Minkowski, Kausch, Seegen, Kauffman, Pavy e Siau) avevano notato, senza però dare al fatto una grande importanza, che l'estirpazione del fegato produceva un abbassamento del tasso glicemico (negli uccelli).

Queste nozioni sono state messe in grandissimo risalto molto recentemente dalla scuola americana. Mann e Magath in una lunga serie di lavori sugli effetti della epatectomia eseguita con un loro metodo operatorio in tre tempi, hanno dimostrato che nell'animale epatectomizzato (cane), già pochissimo tempo dopo l'atto operatorio (2-4 ore) si stabilisce una sindrome ipoglicemica, che regolarmente svanisce iniettando glucosio; a questa sindrome ipoglicemica, segue poi una sindrome da intossicazione più complessa, su cui, naturalmente il glucosio iniettato non ha più alcun effetto.

L'animale epatectomizzato muore rapidamente in coma ipoglicemico in poche ore (4-6 ore), se invece gli si inietta continuamente glucosio, muore per intossicazione dopo 24-36 ore dall'atto operativo. Nel sangue, prima della iniezione di glucosio, si ha un tasso glicemico bassissimo (gr. 0.40 ‰).

Dopo l'iniezione di glucosio *questo tasso si eleva transitoriamente* per riabbassarsi al di sotto di gr. 0.5 ‰ dopo poco tempo (1 h.). L'azione del glucosio è rapidissima, l'animale che era in coma prima dell'iniezione, dopo 4-5 minuti dalla somministrazione di glucosio, è rimesso completamente.

La quantità di glucosio minima necessaria per rimettere transitoriamente l'animale è gr. 0.15 per Kgr.

A nessuno può sfuggire l'importanza di questi dati sperimentali. Due fatti bisogna anzitutto rilevare: *a*) quando è annullata la funzione epatica, l'animale cade in preda alla ipoglicemia; *b*) il glucosio iniettato in circolo, quando la funzione epatica è esclusa, viene rapidamente fissato dai tessuti.

Questi dati, danno un fiero colpo alla semplicistica concezione dominante fin qui in patologia sul valore e sulla interpretazione della iperglicemia alimentare negli ammalati di fegato. D'altro canto i fatti messi in evidenza dai fisiologi americani sono il logico corollario delle nostre nozioni sulla fisiopatologia del fegato. L'anullamento della funzione glicogenetica del fegato porta, come conseguenza la scomparsa del principale deposito di glicogene dell'organismo: manca quindi il continuo passaggio del glucosio dal fegato al sangue (per la mobilizzazione del glicogene); funzione che in armonia con il passaggio di glucosio dal sangue ai tessuti, serve a mantenere normale e costante il tasso glicemico.

La mancanza del massimo serbatoio di glicogene deve per forza apportare una ipoglicemia. Noi infatti abbiamo spesso trovato ipoglicemia in casi in cui vi erano delle gravissime lesioni epatiche. Ed ancora: nel fegato, sembra dimostrato, avviene la trasformazione degli aminoacidi glicogenetici in glucosio. Quando manca la funzione epatica, si ha come conseguenza la impossibilità da parte dell'organismo di sintetizzare glucosio: la mancanza del deposito di glicogene e la impossibilità da parte dell'organismo di sintetizzare il glucosio necessario dalle proteine, porta come conseguenza l'ipoglicemia. È interessante il fatto messo in evidenza da Mann e Magath che la pancreasectomia non produce il diabete nei cani in precedenza epatectomizzati, e che l'epatectomia fa scomparire l'iperglicemia e la glicosuria nei cani spancreati. Questi dati collimano con ciò che si osserva in clinica: il rapido scomparire della glicosuria in alcuni casi di coma diabetico gravissimo: ciò forse a causa di una lesione funzionale del fegato. Si comprende facilmente come questi casi siano di gravità estrema.

La mancanza della funzione epatica porta dunque come conseguenza una ipoglicemia costante, anche quando esistono condizioni morbose tali da apportare per conto loro una iperglicemia. Naturalmente quando la funzione glicogenetica del fegato è abolita, non si verifica più l'iperglicemia adrenalinica, nè l'iperglicemia da puntura del 4° ventricolo.

L'altro fatto notevole è che il glucosio iniettato in circolo quando il fegato è stato asportato, scompare presto dalla circolazione: i tessuti sono quindi capaci di scaricare il sangue circolante del glucosio. Questo fatto evidentemente ha anche un grande interesse per la esatta interpretazione della prova della glicemia alimentare. La nostra ipotesi, che anche i tessuti contribuiscano a scaricare il circolo dell'eccesso di glucosio, si dimostra quindi probabile (1).

Considerando questi dati di fatto clinici e sperimentali, si deve convenire che le idee che fin qui sono generalmente accettate in patologia sul si-

(1) Si potrebbe anche ammettere che il glucosio fosse immediatamente ossidato dai tessuti.

gnificato della iperglicemia alimentare nelle malattie di fegato siano alquanto errate.

La iperglicemia alimentare adunque che frequentemente si verifica negli ammalati di fegato, all'opposto di quanto si ritiene d'ordinario è da addebitarsi più che ad una ipofunzione epatica, ad una turba della funzione glicogenetica; come anche ad una disfunzione è da attribuirsi il tasso elevato della glicemia a digiuno, che frequentemente si osserva negli ammalati di fegato. Il fatto è facilmente comprensibile dopo quanto noi abbiamo detto, ed è documentato da una serie di dati clinici. In un mio lavoro (1) riporto molte curve glicemiche di ammalati di fegato: si può rilevare che si sono avute delle elevatissime iperglicemie in due casi di fegato da stasi (XI e XII), in un caso di gomma luetica dell'ala sinistra del fegato (caso XIV), tutti ammalati in cui clinicamente non era sospettabile una grave lesione funzionale del fegato; mentre in un caso di cancro metastatico del fegato negli ultimi giorni di vita (caso XXIII), non si è avuto alcuno innalzamento della glicemia. Lievissimo innalzamento abbiamo anche avuto in due casi di cirrosi epatica di Laennec riportati nel suddetto lavoro, e in un caso riportato in questo.

Possiamo quindi ben dire che la abnorme elevazione della glicemia in seguito alla ingestione di glucosio, che spesso si riscontra negli ammalati di fegato, non è da mettersi in rapporto con il grado della lesione epatica e quindi della diminuzione della funzione glicogenica del fegato, ma invece con uno speciale stato morboso della cellula epatica, che si manifesta con un perturbamento della funzione glicoregolatrice e quindi con una turba nel normale andamento della glicemia alimentare. Questo stato di disfunzione, più che con processi distruttivi è da mettersi in rapporto con processi irritativi. Se si dà uno sguardo ai protocolli alligati nel citato lavoro, si vede che, indipendentemente dalla gravità della lesione epatica, si possono avere forti elevazioni glicemiche nelle malattie epatiche le più svariate (ittero da stasi, ittero catarrale, epatite luetica, gomma luetica, fegato da stasi). Mentre questo stato di disfunzione della cellula epatica, che si manifesta con la esagerata glicemia alimentare, può mancare in gravi lesioni distruttive. Questa speciale maniera di reagire allo stimolo alimentare, nè ci può dare ragguagli sullo stato dei depositi glicogenici del fegato, nè ci può dire nulla sulla entità della lesione: questa speciale turba della funzione glicoregolatrice può essere scompagnata da altri segni di alterazione funzionale del fegato, o vi può anche coesistere.

Abbiamo anche detto che, in casi in cui esiste certamente una grave lesione epatica, può mancare la elevata iperglicemia alimentare. Ciò è spiegabile in due modi: *a*) per una funzione sufficiente dal parenchima epatico ammalato; *b*) ovvero per la funzione di altri tessuti estranei al fegato (come avviene nei cani epatectomizzati).

(1) Bull. ed Atti della R. Acc. Med. di Roma, giugno 1924.

È però da rilevare che in tutti questi casi, se manca una grossolana alterazione della glicemia alimentare (iperglicemia di lunga durata), vi sono sempre degli altri segni, e cioè: anche quando vi è lieve elevazione, essa è spesso molto prolungata; vi ha poi quasi sempre un'alterazione a carico dello zucchero combinato del sangue e del rapporto in cui normalmente esso è con la frazione dello zucchero libero. Per maggiori dettagli si confronti il citato lavoro.

Noi dunque possiamo conchiudere:

a) La curva della glicemia alimentare deve essere raccolta tenendo conto delle variazioni sia dello zucchero libero, sia di quello combinato.

b) La reazione iperglicemica non è da mettersi in rapporto con un annullamento della funzione glicogenica del fegato, ma bensì con un perturbamento della funzione glicoregolatrice della cellula epatica. Questa disfunzione non ha rapporto alcuno nè con la natura del processo morboso, nè con la gravità della lesione epatica, nè con possibili alterazioni di altre funzioni della cellula epatica.

c) La iperglicemia a digiuno, riscontrata nei cirrotici, non può essere messa in rapporto con la depressione della funzione glicogenica del fegato.

d) La depressione o l'annullamento della funzione glicogenica del fegato — da quanto è dimostrato da dati sperimentali e da quanto risulta da documenti clinici (1) — non si manifesta con una iperglicemia elevatissima e di lunga durata.

e) Che in tutti gli ammalati di fegato si riscontrano sempre delle fini alterazioni del normale quadro della glicemia alimentare, studiato seguendo le variazioni delle due frazioni di zucchero del sangue.

*
* *

Stabilito questo concetto si comprenderà facilmente perchè curve di glicemie alimentari come spesso si hanno negli ammalati di fegato si possano anche riscontrare in malattie di altri organi.

Possiamo infatti trovare una iperglicemia alimentare esagerata nella obesità (Boulin, Paulin e Saul, Condorelli), nel morbo di Basedow, in qualche caso di adenoidismo (Condorelli, Traina), nell'ipertensione pura, in qualche malattia infettiva acuta.

Malgrado teoricamente fosse ammissibile una forte reazione iperglicemica nell'iposurrenalismo e nell'iperpituitarismo, nulla di decisivo si è osservato in queste forme morbose.

(1) Cammidge (*Lancet*, vol. 207, n. 25, p. 1277, 1924) mette, come segno dell'insufficienza epatica, la ipoglicemia.

Il fatto è facilmente spiegabile pensando che la funzione glicoregolatrice del fegato è sotto il governo del sistema endocrino simpatico e che una turba qualsiasi nell'equilibrio di questo sistema può portare come conseguenza una modificazione della funzione glicoregolatrice del fegato.

Infine è bene chiarire un punto su cui ancora esistono preconcetti aprioristici. È nozione diffusa che nel diabete mellito esiste una elevata reazione iperglicemica.

La questione come ho potuto diligentemente constatare non è proprio in questi termini. Bisogna distinguere nettamente due casi:

1) Diabete leggero la cui glicemia è riducibile con un regime dietetico opportuno. Quando si esegue la prova della glicemia alimentare in uno di questi diabetici, anche non glicosurici e con glicemia poco elevata per effetto di adatta cura dietetica, si ottiene quasi sempre una forte iperglicemia alimentare. Marcel Labbé dice (1): « Cette forte reaction ne manque jamais chez les diabétiques, même lorsque à la suite d'un traitement efficace, la glycosurie a disparue ». Noi diciamo invece che la forte reazione si ha soltanto in questi casi.

2) Nei casi di diabete mellito la cui glicemia non si dimostra influenzabile dal regime dietetico, rimanendo permanentemente elevata, da noi non si è riscontrato quasi mai un forte aumento dello zucchero libero del sangue, ma anzi in qualche caso una reazione paradossa con diminuzione più o meno sensibile.

Questo dato di fatto collima anche con una osservazione clinica da non molto tempo nota (2), che nel diabete grave la glicemia è più elevata la mattina a digiuno, che dopo i pasti. Il fatto è di notevole importanza fisiopatologica, ed è necessario tenerlo presente anche perchè suole essere diffusa l'opinione che nel diabete pancreatico grave vi sia una intensa iperglicemia alimentare. M. Labbé nel citato lavoro si esprime così: « Nous nous sommes demandé si l'intensité de la réaction de la hiperglycémie était en rapport avec celle du diabète. En classant nos observations, nous avons vu, avec Fl. Nepweux, que la reaction d'hyperglycémie était en général plus forte dans les diabètes graves avec dénutrition azotée et acidose, que dans les diabètes bénins, sans dénutrition. Cependant on ne saurait établir une échelle d'intensité correspondant à l'échelle de gravité du diabète ». Malgrado il Labbé dica così, nel suo lavoro non si trovano riportate che le grafiche di due diabetici, in cui le glicemie avevano valori iniziali di 1.25 e di 1.50 e le glicosurie 0.

(1) Annales de Méd., vol. 17, n. 2, 1925.

(2) Confronta: Petren. Diabetesstudien, Gyldendalske Boghaudel, Nordisk Forlag, Copenhague, 1923; Hathehol. Blood.-sugar Studies, Christiania, 1924; A. Flaun. C. R. Soc. Biol. Paris, n. 24, 1925.

In un mio lavoro (1) porto una serie di documentazioni da cui si può rilevare che nel diabete grave la elevazione glicemica in seguito all'ingestione di 20 gr. di glucosio talvolta è trascurabilissima, mancante, od anche sostituita, con una lieve diminuzione, mentre è elevata nei casi di diabete lieve.

Ecco qualche esempio:

1) Diabete mellito, retinite diabetica.

Glicemia a digiuno:	Zucchero totale	gr.	3.16 ‰
	» libero	»	3.13 ‰
	» combinato	»	0.03 ‰

Ingestione di 20 gr. di glucosio sciolti in 40 cmc. di acqua.

Dopo	30′	Zucch. tot. 3.23 ‰	Zucch. lib. 3.21 ‰	Zucch. comb. 0.02 ‰
»	60′	» » 3.37 ‰	» » 3.32 ‰	» » 0.05 ‰
»	90′	» » 3.33 ‰	» » 3.07 ‰	» » 0.26 ‰

2) Diabete mellito, trombosi retinica.

Glicemia a digiuno:	Zucchero totale	gr.	3.07 ‰
	» libero	»	3.07 ‰
	» combinato	»	0.00 ‰

Ingestione di gr. 20 di glucosio sciolti in 40 cmc. di acqua.

Dopo	30′	Zucch. tot. 3.19 ‰	Zucch. lib. 2.94 ‰	Zucch. comb. 0.25 ‰
»	60′	» » 3.31 ‰	» » 2.93 ‰	» » 0.38 ‰
»	90′	» » 3.26 ‰	» » 2.82 ‰	» » 0.44 ‰

Spiegare il meccanismo con cui si verificano questi fatti non è cosa semplice: vi sono molti punti oscuri da chiarire e molte lacune da colmare.

È bene quindi non addentrarsi per ora in tale questione e limitarsi solo alla constatazione del fatto: le ipotesi poco fondate intralciano la via invece che chiarirla.

Ha un certo valore lo studio comparato della curva glicemica dei diabetici quando il glucosio si somministra per bocca, e quando si inietti endovena.

Ecco un esempio:

Diabete mellito.

Glicemia a digiuno:	Zucchero totale	gr.	2.92 ‰
	» libero	»	2.43 ‰
	» combinato	»	0.58 ‰

(1) *Glicolisi e glicemia alimentare nei diabetici*. Bull. ed Atti della R. Acc. Medica di Roma, giugno 1924.

Somministrazione di gr. 20 di glucosio sciolti in 40 cmc. di acqua.

Dopo 30′	Zucch. tot.	3.14 ‰	Zucch. lib. 2.71 ‰	Zucch. comb. 0.43 ‰
» 60′	» »	3.07 ‰	» » 2.64 ‰	» » 0.33 ‰
» 90′	» »	3.00 ‰	» » 2.57 ‰	» » 0.43 ‰
» 120′	» »	2.92 ‰	» » 2.50 ‰	» » 0.40 ‰

Dopo 2 giorni:

Glicemia a digiuno: { Zucchero totale gr. 3.46 ‰; » libero » 2.50 ‰; » combinato » 0.96 ‰

Iniezione endovenosa di 20 gr. di glucosio sciolti in 40 cmc. di acqua

Dopo 30′	Zucch. tot.	3.85 ‰	Zucch. lib. 3.07 ‰	Zucch. comb. 0.78 ‰
» 60′	» »	3.67 ‰	» » 2.85 ‰	» » 0.82 ‰
» 90′	» »	3.67 ‰	» » 2.75 ‰	» » 0.92 ‰
» 120′	» »	3.35 ‰	» » 2.53 ‰	» » 0.82 ‰

In questo caso noi osserviamo che, somministrando il glucosio per os, dopo 30′ si ebbe la modica elevazione di 0.28 % dello zucchero libero, mentre quando il glucosio è stato iniettato endovena, si è avuto dopo 30′ un'elevazione di gr. 0.57 %. L'iperglicemia ha avuto la stessa durata (è caduta tra i 90′ e 120′ dalla somministrazione del glucosio): ha però, nella seconda prova, provocato una iperglicemia più elevata.

Nel determinismo della curva glicemica dopo l'ingestione di glucosio nei diabetici, debbono anche agire i fenomeni che si svolgono nel circolo portale e quelli che si svolgono nel circolo generale: ed in quest'ultimo caso, come più su abbiamo illustrato, debbono intervenire due fattori: *a*) lo stato della funzione glicoregolatrice del fegato; *b*) lo stato della funzione glicoregolatrice dei tessuti. Tutte queste funzioni sono dipendenti dal sistema endocrino simpatico, ed è facile immaginare quanto varie debbono essere nelle diversissime forme di diabete, lo stato della funzione di tale apparato. Da tale considerazione si comprende benissimo come le diverse forme di diabete possono comportarsi in modo differente alla prova della glicemia alimentare, malgrado ancora le nostre nozioni non siano ancora così sicure da potere spiegare il fenomeno nella complessità del suo intimo meccanismo.

Si comprende anche senza sforzo che, così stando le cose, una deviazione della curva glicemica possa aversi anche in individui che pur non avendo il normale equilibrio del sistema endocrino simpatico, pur tuttavia non possono considerarsi come veri e propri malati. Alterazioni della curva della glicemia alimentare sono state riscontrate nelle gravidanze. (Labbé e Mouzaffer). H. John, Williams, Rosenberg accordano alla prova della glicemia alimentare un grande valore nelle malattie dello stomaco e della nutrizione, giacchè in questi casi si ha spesso una deviazione della norma.

*
* *

Dopo quanto abbiamo detto, dal punto di vista clinico, noi possiamo concludere che la prova della glicemia alimentare serve a mettere in evidenza un'alterazione della normale funzione glicoregolatrice esercitata dai diversi organi e tessuti sotto il controllo del sistema endocrino simpatico. Una turba del normale andamento della glicemia alimentare può essere causato da un numero enorme di cause che possono influire sulla glicoregolazione, o agendo direttamente sugli organi ad essa preposti (le diverse ghiandole a secrezione interna, il fegato, ecc.) o alterando in altro modo l'equilibrio endocrino-simpatico.

Credo che la prova della glicemia alimentare possa poco chiarire lo stato funzionale di un dato organo e apparato, ma possa soltanto indicare un disturbo nella glicoregolazione, la cui causa deve essere ricercata caso per caso con accurata indagine e con vigile senso critico.

LAVORI CITATI OLTRE I LAVORI INDICATI NEL TESTO.

CONDORELLI. Giornale di Clinica medica, 1924
COSTE. Presse Méd., 12 dic. 1923.
KAUSCH. Arch. f. exp. Path. und Pharm., vol. 39, p. 219, 1897.
KAUFFMAN. C. R. Acc. Sc., 1894.
ID. Arch. de Phys. norm. et path., 1896.
LABGÉ et F. NEPWEUX. C. R. Soc. Biol. Paris, 1923.
MACLEOD and PEARCE. Amer. Journ. of Phys., 1913, vol. 38.
ID. ID. Ibidem., 1924, vol. 33.
MANN and MAGATH. Amer. Jounr. of Med. Sc., 1921.
ID. ID. Fr. Sect. Path. a. Phys. Amer. med. Ass., 1921.
ID. ID. Arch. of inter. Med., luglio 1922.
ID. ID. Arch. of inter. Med., agosto 1922.
ID. ID. Amer. Journ. of Phys., 1923.
ID. ID. Proc. Amer. Journ. of Physiol., vol. 55.
ID. ID. Ibidem, 1922-1923, vol. 53 e 60.
PAVY and SIAU. Journ. of Phys., 1903.
ROSEMBERG. Berlin. kl. Woch., 1923.
SCHENCK. Arch. f. d. ges. Physiol., 1894.
WILLIAMS. Journ. Am. Med. Ass., 1918.

III.

OSPEDALE PROVINCIALE ANTITUBERCOLARE DI CAGLIARI
Direttore: Prof. PIETRO LURIDIANA.

Genesi allergica della pleurite pneumotoracica

per il prof. PIETRO LURIDIANA.

La comparsa di una fenomenologia pleurica durante il trattamento delle forme polmonari con la collassoterapia, fu notata già dai primi studiosi in argomento. La frequenza secondo alcuni, sarebbe del 50 %, secondo altri dell'80 % dei casi (Rossel, Forlanini, Brauer, Spengler, Dumarest, Fava, Saugman, ecc.), e, a detta di vari autori, aumenterebbe quanto più a lungo si fa il trattamento pneumotoracico. Dalle varie pubblicazioni si rileva che le manifestazioni pleuriche, che per lo più si hanno sotto forma di versamento, in linea generale, rappresentano un episodio ad evoluzione benigna. Riguardo alla etiologia ed alla patogenesi della complicanza, varie sono le opinioni.

Per J. B. Morelli, si tratterebbe di azione irritante che il gas fa risentire sulla pleura, la quale, con l'andare del tempo, si altererebbe profondamente nei suoi poteri di assorbimento e nella sua struttura, come si potè rilevare da qualche autopsia praticata su individui che a lungo furono sottoposti al trattamento.

Della stessa opinione sono il Fava ed il Meyer i quali però credono che, accanto alle forme essudative, siano molto frequenti le forme di pleurite secca, passate inosservate perchè i sintomi che la rivelerebbero sono molto vaghi o non convenientemente valutati mentre, secondo tali AA., essi sarebbero caratterizzati da dolori sordi alla base del torace, senso di oppressione, e via dicendo. Tali autori insistono sulla necessità di stabilire la statistica solo su pazienti che sono stati in cura per lo meno un anno; così si vedrebbe quanto più alta sia la percentuale di tale complicanza.

Per il Forlanini vi avrebbe importanza il *fattore reumatico*, per altri invece le *malattie intercorrenti, la tubercolosi stessa, l'infezione* portata dall'*esterno*.

Il Breccia, del quale sono noti gli studi in materia, divide le pleuriti pneumotoraciche in quelle da *pneumotorace in pressione e quelle altre da pneumotorace in detensione* le quali possono assumere un andamento acuto, subacuto o cronico; circa i fattori etiologici possono essere vari: *cause reumatizzanti, azione irritativa del gas* sulla pleura, *riacutizzazione di processi pleurici antichi,* infezione portatavi dall'esterno, *infezione ematogena di origine polmonare,* forma da propagazione metapneumonica o linfogena; fattori questi predisponenti o determinanti la cui azione non è però dimostrabile nel caso speciale. Esclusa però l'infezione ab externo, il fattore più importante

secondo lui sarebbe dato da un *grado di ostacolo circolatorio* che la deformazione del polmone compresso induce sui vasi dell'ilo polmonare, deformazione dall'A. ridotta a quattro tipi, che si associano anche precocemente a versamenti pleurici. La pleurite da pneumotorace in detensione per l'A. non è altro che una pleurite *ex vacuo,* quindi il fattore fisico anche qui ha la sua grande importanza.

Il Bard pensa che una delle cause non indifferenti sia la *lacerazione del tessuto polmonare* dalla quale residuerebbe una fistola che porterebbe alla irritazione pleurica; questo fatto si verifica lavorando con pressioni positive, d'onde, secondo l'A., l'indicazione di praticare il peneumotorace con pressioni negative. Le varietà cliniche della pleurite sarebbero dovute al punto dove si genera la soluzione di continuo; se questa si ha nel tessuto sano si ha una pleurite semplice, se invece si ha nel tessuto ammalato si ha una pleurite purulenta.

Il Graetz opina che sotto l'azione del pneumotorace vengano *ad aprirsi nella pleura dei focolai tubercolari* sotto-pleurici, onde, in seguito al distacco dei foglietti pleurici, la reazione pleurale si ha sotto forma di una neo produzione plastica, o sotto forma di un essudato, mentre invece, nell'individuo non trattato, il focolaio sotto-pleurico porta, per la vicinanza dei due foglietti pleurici, ad una aderenza.

Altri AA. darebbero, nella genesi della pleurite, importanza alle *soluzioni di continuo* provocate nel polmone dall'ago dell'apparecchio, specie quando si lavori con aghi-cannula, come fanno il Küss, Saugmann, ecc.

Il Brauer, noto fautore dell'incisione della pelle sino alla pleura, dà importanza alle lacerazioni del tessuto polmonare fatte con *aghi sottili,* ma la maggioranza degli AA. si oppone a queste vedute. Il Facchini, opina che troppi sono i fattori nella genesi della pleurite pneumotoracica, ma dà importanza notevole al fattore metereologico.

In ogni modo per la maggioranza degli AA., pur essendo vari i fattori, la *causa vera resta sempre* la tubercolosi. Un fatto che conviene rilevare è che le vere sindromi da pleurite insorgono sempre *nei primi periodi della cura,* dal terzo al settimo mese, e che, a detta degli AA. le forme gravi si verificano trattando individui con lesioni avanzate, nelle quali la legge di Letulle si può dire sia assoluta.

***

Le varietà cliniche, con le quali si presenta questa sindrome, fanno indubbiamente pensare che una importanza non comune la debbono avere vari fattori ed il terreno sul quale il trattamento si compie. Che l'azione irritante del gas abbia la sua parte non vi è alcun dubbio, ma questo fattore è bene invocarlo solo per i trattamenti a lunga durata e non per la vera pleurite pneumotoracica. Questa, a mio avviso, deve assurgere ad una entità clinica tutta speciale che ha il suo decorso vario e dalla quale noi dobbiamo nettamente differenziare tutte quelle altre lesioni della pleura che possono conse-

guire ad una infezione portatavi da noi sia dall'esterno, come anche dall'interno per puntura di qualche focolaio polmonare. Molte delle pleuriti facenti parte del primo gruppo dovrebbero ridursi con l'asepsi, quelle del secondo gruppo con la precauzione di lavorare più lontani che si può dalle zone polmonari lese.

È ovvio che, lavorando in zone ove non manchino aderenze, si possa provocare per la pressione alta portatavi da noi, o provocata dall'infermo stesso con colpi di tosse, una lacerazione del tessuto polmonare leso, con conseguente infiammazione pleurica; come niente di più facile che possa verificarsi, durante il trattamento, una propagazione da focolai sotto-pleurici, o una malattia intercorrente o una causa reumatizzante possa risvegliare focolai assopiti.

Ma pur dando il giusto peso ai fattori invocati dai vari AA., sulla base dei casi osservati e poggiandomi su varie questioni biologiche, penso che il vero fattore della pleurite pneumotoracica, possa risiedere in una *formula allergica*. Il trattamento pneumotoracico non può più considerarsi alla stregua di un metodo fisico di cura soltanto, ma deve essere considerato come un metodo fisico ed immunitario nel vero senso della parola. Comprimendo il polmone leso noi provochiamo un assorbimento di materiale tossico, che, in linea generale, si rivela, da un punto di vista clinico, con febbre, con alterazione dello stato generale ed altri sintomi. La bontà del trattamento consiste appunto sia nel saper regolare questi « *scoppi di sensibilità* », sia nel saperne valutare l'azione sul terreno nel quale lavoriamo. Nè più nè meno (eliminato il fattore meccanico) della reazione che noi osserviamo in seguito alla iniezione di tubercolina. Ora, ammettendo la « *funzione antigene* » del materiale assorbito ad opera del pneumotorace, ricordando le reazioni allergiche per cui l'iniezione di tubercolina può provocare fatti di focolaio e perfino il risveglio delle cutireazioni pregresse, richiamandoci alla frequente concomitanza di lesioni polmonari e pleuriche, ci sentiamo autorizzati a riportare la pleurite pneumotoracica (esclusa ben s'intende quella dovuta a fattore esterno, a infezioni intercorrenti e ad apertura di focolai nel cavo pleurico per ragioni varie), ad una vera *reazione di focolaio*, la quale a seconda del terreno su cui si agisce da una parte, e della dose vaccinante provocata dal pneumotorace dall'altra, si può presentare in tutte le varietà cliniche che sono state descritte.

A mio avviso, quindi, la vera pleurite pneumotoracica altro non è che l'esponente di una lotta che nell'organismo si svolge fra antigeni ed anticorpi dal cui esito noi abbiamo le varie modalità cliniche che tutti conoscono. La prevalenza degli anticorpi provocherà un esito favorevole della lotta, la prevalenza dell'antigene decreterà invece un esito sfavorevole che può essere rappresentato dalla forma clinica subacuta od acuta. Nella forma gravissima la lesione pleurica non è altro che il sintoma di un quadro ben più vasto nel quale non è difficile riconoscere i segni di un vero schok anafilattico. Alcuni casi da me osservati mi hanno suggerito una valu-

tazione speciale di certi sintomi, dai quali pian piano in me si è formato il convincimento della *genesi allergica* della malattia in questione; e sopra tutto mi ha spinto l'osservazione di un fenomeno cutaneo che ha preceduto la sindrome pleurica grave. Questo fenomeno cutaneo che rivela ognor più l'importanza della pelle nelle questioni immunitarie, giustamente analizzato e valutato nel suo reale significato, mi ha, come dimostrerò, permesso di giudicare del processo di sensibilizzazione organica, in quanto costituisce un segno di allarme, una vera spia del processo anafilattico in piena potenza: l'*urticaria*, o esantemi urticariformi e di forma varia.

Due casi furono notati da me qualche anno addietro; il primo in forma più tenue, il secondo in forma grave.

In questi l'interpretazione non fu felice perchè pensai ad un'urticaria *ab-ingestis*. Il terzo caso che descrivo in particolare mi è occorso in questo ospedale; ai fenomeni cutanei diedi l'interpretazione anafilattica resa ancor più dimostrabile dalla febbre che più a lungo durò dopo il rifornimento.

Era mia intenzione non intervenire, ma vi fui costretto dall'insorgenza di fenomeni di detensione polmonare per cui dovetti fare un piccolo rifornimento che sedò i riflessi pleurici ma che fu dannoso per la povera inferma in quanto che, pochi giorni dopo, scoppiò la sindrome imponente che descrivo.

L'inferma presentava una lesione lobulare netta dell'apice di destra e dei sintomi netti di ipertiroidismo. Dopo un mese di terapia antitiroidea, che eliminò i disturbi suaccennati, s'iniziò la cura pneumotoracica che procedè per un periodo senza alterazione dello stato generale, con elevazione febbrile della durata al massimo di 12-24 ore dopo l'introduzione. L'esame radioscopico aveva messo in evidenza qualche aderenza apicale e l'inferma si era spesso lamentata di dolori vaghi alla base di destra ove talvolta si notava un leggerissimo sfregamento. La pressione massima da noi toccata fu di meno di sei. Le cose procedettero bene per un mese, allorquando, in seguito ad un rifornimento, col quale si riportò la pressione da — 12 a — 6, si notò una reazione più forte durata circa tre giorni, accompagnata da disturbi intestinali a carattere dolorifico, e da uno scoppio di *orticaria* molto diffuso specialmente nelle parti alte del corpo. Dopo dieci giorni circa, manifestatisi dei fenomeni di detensione polmonare veramente molesti, si decise, nonostante la reazione più forte e il sospetto insorto sulla natura dell'eruzione descritta, di intervenire con un piccolo rifornimento a scopo sedativo. Lo scopo fu raggiunto ma dopo qualche giorno l'inferma, oltre alla temperatura, avvertì dei dolori più intensi alla base toracica, ove si ascoltarono dei rumori netti di sfregamento. La temperatura aumentò ancora e con essa, dopo tre o quattro giorni, comparvero dei brividi intensi, astenia generale, cianosi, accentuazione dei dolori toracici, dolorabilità ai punti noti. Nel mentre che le condizioni generali andarono aggravandosi scomparve alla base il rumore di sfregamento sostituito da silenzio respiratorio con ottusità. La puntura esplorativa diede esito a liquido giallo citrino, corpuscolato, con prevalenza di neutrofili e globuli rossi all'esame citologico, nel quale non si poterono con tutti i metodi di arricchi-

mento trovare bacilli, ma che si manifestò di una tossicità stragrande tanto che pochi cmc. portarono a morte una cavia di peso medio in pochi giorni. La pleurite si aggravò ma non in modo tale da produrre spostamenti o da richiedere l'estrazione del liquido. Lo stato generale continuò a peggiorare con fenomeni di astenia generalizzata e di cardioastenia (polso filiforme, cianosi pronunziatissima, tosse intensa con espettorazione schiumosa), fenomeni questi verificatisi parecchie volte e durati più di tre o quattro ore ciascuna volta. Si ebbero dei miglioramenti passeggeri ma intanto a poco a poco si notarono dei fenomeni acustici verso la zona scapolare che andarono ognor più aumentando, con rilievo di rantoli fini espiratori ed inspiratori, mentre nell'emitorace sinistro nessun rilievo del genere si potè fare. Il liquido non assunse una proporzione da giustificare i sintomi su esposti; dopo pochi mesi si ebbe il decesso.

I rilievi sulla comparsa di urticaria molto diffusa nei due casi letali, la minor comparsa in un altro caso, l'aumentata tossicità del liquido pleurico dei primi, la scarsa tossicità del liquido in altri casi di pleurite ad andamento benigno, non lasciarono su di me più alcun dubbio sull'importanza del fenomeno cutaneo, tanto che sospesi momentaneamente il trattamento in altri due infermi, in uno dei quali notai un po' di urticaria ed edema in altra parte del corpo, per riprenderlo, con una prudenza ancora più eccessiva di quella che io non usi, alquanto tempo dopo.

Oltre i casi su accennati, nella mia pratica pneumotoracica, svolta su circa trenta interventi, ebbi cinque casi di pleurite, verificatasi al 2° e 3° mese. In tre di queste l'evoluzione fu benigna, in una portò all'esito letale, in un'altra mise in serio pericolo l'esistenza dell'ammalata, che in conseguenza del trattamento aveva rifiorito, ma dopo un mese di lotta si risolse favorevolmente e l'inferma andò a guarigione clinica. A un anno di distanza dalla sospensione della cura lo stato generale è eccellente. Lo studio citologico del liquido pleurico mise in evidenza nel caso ad evoluzione letale una straordinaria prevalenza di globuli rossi su gli elementi bianchi a differenza degli altri casi, come pure lo stesso reperto si era avuto nel caso particolareggiatamente descritto. Lo studio batteriologico mise in evidenza forme bacillari in uno dei liquidi pleurici dell'infermo venuto a morte, e in due dei liquidi delle forme semplici. Ciò che mi ha colpito però è la straordinaria tossicità del liquido dei due casi letali, che iniettai nel *peritoneo di cavie* di media taglia (200 gr.) e sane in dose di 4 cmc. a scopo biologico, a differenza dei liquidi di forme semplici. Una cavia venne a morte dopo tre giorni con notevole iperemia peritoneale e leggera essudazione dimostratasi abatterica, un'altra cavia presentò temperatura elevata per parecchi giorni ma si ripigliò; circa un mese dopo sacrificata presentò il quadro tbc. netto.

Il caso osservato nell'ospedale mi insospettì tanto da rifare l'esperimento circa 15 giorni dopo. La cavia venne a morte con la stessa sindrome circa nello stesso periodo di tempo. Viceversa nessuna sindrome tossica notai iniettando il liquido in dose più forte, di due forme semplici; una cavia dopo 35 giorni

fu sacrificata e si trovarono noduli tubercolari vari: l'altra, sacrificata per altri scopi, non presentò segni di tubercolizzazione.

A *che tale tossicità* se non ad un composto anafilotossico? Non mi risulta sia stato fatto uno studio accurato riguardo alla tossicità dei liquidi pleurici susseguenti a pleuriti pneumotoraciche.

Da quanto ho esposto risulta che la pleurite pneumotoracica può rappresentare una sindrome fenomenica a *reazione locale* benigna con miglioramento dello stato generale (*forme lievi*) ma anche una *reazione locale grave e per sè stessa* e perchè rappresenta un episodio che segna l'inizio di un grave deterioramento dello stato generale (*forme gravi*). Nè da questi rilievi credo *che possa allontanarsi il fatto* della costituzione endocrina, in quanto nei miei casi gravi (dei quali due letali) erano manifestamente evidenti dei fenomeni e dei segni riferibili ad una vera e propria tireotossicosi, tanto che io credetti opportuno instaurare, per un mese circa prima del trattamento, una terapia surrenalica antitiroidea. Non pretendo di aver corredato di estesi dati l'ipotesi ora da me enunciata, convinto come sono che un più accurato esame allergico, l'esame del sangue, la ricerca dell'*indice opsonico,* uno studio più esauriente del liquido sia dal punto di vista *biologico* come dal punto di vista *chimico,* avrebbero fornito elementi tutt'altro che indifferenti per la valutazione del fenomeno.

Le ricerche su accennate sarebbero state certamente eseguite ove il ragionamento avesse preceduto l'osservazione e non fosse stata invece questa, specialmente nei fenomeni di sensibilità cutanea verificatisi sotto forma di orticaria, edema, ecc., a suggerirmi una genesi allergica del fenomeno ed a riguardare la pleurite come un semplice episodio del quadro fenomenico generale. Però io mi auguro che la osservazione e valutazione fatta a tempo debito, da coloro che si dedicano alla collassoterapia, possano risparmiare qualche incidente spiacevole.

Dato che altri mezzi d'indagine non abbiamo, non sarebbe male seguire la cura pneumotoracica saggiando l'allergia dermica, vale a dire praticando 6 o 7 giorni *prima* dell'introduzione del gas la cutireazione onde sfruttare, a titolo di saggio della sensibilizzazione organica, quello che è riviviscenza delle reazioni locali pregresse che può verificarsi anche dopo una settimana, analogamente a quanto *succede nel trattamento tubercolinico* (che Wolf-Eisner interpreta come risultato di una dose troppo forte di antigene) fatto che potrebbe metterci in guardia contro gl'insulti anafilattici.

Con l'intendimento di sfruttare questo dato a scopo clinico, io parecchi giorni prima del rifornimento uso fare la cutireazione.

Riepilogando: a conforto della tesi sostenuta, secondo la quale la pleurite pneumotoracica, se non in toto per lo meno a grandi linee, altro non sarebbe che una *espressione allergica,* credo siano sufficienti i dati seguenti desunti dalle statistiche dei vari AA. e dai casi a me occorsi.

I) Il gran numero delle pleuriti, secondo le concezioni di Landouzy e della scuola francese, è ritenuto di natura tubercolare.

II) Nel caso speciale della pleurite pneumotoracica, gli studi più accurati fatti al riguardo, e basati non soltanto sulla formula ma anche sull'esperimento biologico, dimostrano che la gran maggioranza è di natura tubercolare (Rossel su 14 casi ne dimostrò la natura ben 12 volte con la prova biologica, Hansen su 19 lo dimostrò 18 volte, Nardi su 10 otto, e molte volte ancora ebbero reperto positivo Neuer, Duboff, Düll, Dlurki, Malan ed altri). Fatto questo che ne fa sospettare la gran frequenza delle localizzazioni pleuriche pregresse e che conforta ancora la famosa legge di Letulle, per cui spesso la tubercolosi polmonare è concomitante ad una lesione pleurica.

III) È ben vero che vi sono dei casi con aderenze vaste, (e nella mia pratica ne ho potuto osservare 4-5) nei quali il trattamento pneumotoracico non ha provocato risentimento pleurico; a questa obbiezione si può rispondere opinando che in questi casi la lesione sia completamente spenta.

IV) Nelle forme iniziali la pleurite è più rara o per lo meno ha un decorso più benigno.

La statistica di Brauer e di altri dimostra che le pleuriti pneumotoraciche sono tanto più frequenti quanto più avanzata ed estesa è la tisi.

V) La distinzione clinica che si è fatta in pleuriti benigne e pleuriti maligne, le prime delle quali, in linea generale, rappresentano un episodio favorevole circa lo stato generale durante il decorso della malattia, le seconde, al contrario, seguite sempre da fenomeni generali gravi e da riaccensioni di focolaio, dimostra esaurientemente l'importanza del terreno organico che trova spiegazione nella dottrina allergica, ed in quella endocrina. Oltre a ciò, lo svilupparsi di una pleurite controlaterale, per quanto rara (Burnand, Campani, Verdina, Beggiato, Pisoni, Capuana) che taluni interpretano come propagazione diretta, mentre altri (Capuana) interpreta come riacutizzazioni pleuriche influenzate sia da alterazioni specifiche umorali dovute alla fase della malattia e causate o no dalla cura, come anche da fattore meccanico, al quale però dà maggiore importanza.

VI) La tossicità diversa del liquido che, assente in alcuni, è enorme in altri, come dai miei casi.

VII) Un vago cenno alla concezione da me ventilata lo si trova in un lavoro del Dumarest e Parodi, i quali così si esprimono: « Le pleuriti tubercolari benigne risulterebbero dalla reazione del tessuto pleurico e peripleurico alla impregnazione con i veleni tubercolari emanati dai focolai bacillari vicini, messi in istato di attività temporanea da una causa irritativa, essendo invece le pleuriti gravi in rapporto con una localizzazione bacillare propriamente detta ». La questione della tossina tubercolare come causa è qui affacciata, ma con un rapporto di contiguità sopra tutto. Io non convengo con gli AA. circa la distinzione loro di pleuriti tubercolari benigne, dovute alle tossine tubercolari e di pleuriti maligne dovute alla presenza del bacillo, in quanto, sia a me, come a vari autori, è stato dato di riscontrare bacilli

in forme ad evoluzione molto benigna. Il Breccia accenna a riacutizzazioni tubercolari pleuriche.

VIII) A parte il quadro generale della malattia noi abbiamo ancora dei dati di allergia cutanea che precedono o si accompagnano alla pleurite e che ne attestano la esaltata sensibilità (orticaria, edemi, ecc.).

CONCLUSIONE.

Io credo che la vera pleurite pneumotoracica (secca od umida) sia una *evenienza naturale logica* nel trattamento pneumotoracico di coloro, nei quali alla lesione polmonare sia *concomitante una lesione pleurica,* allo stato *attivo o latente;* ciò appunto per le *inevitabili reazioni di focolaio benigne o maligne* susseguenti all'*autovaccinazione da pneumotorace* (ben s'intende, che, con ciò, non intendo escludere le eventuali propagazioni morbose da embolia), non lo debba essere nei casi in cui *non vi sia stata pleurite pregressa* o questa si *sia già organizzata e quindi inattivata.*

Cagliari, giugno 1925.

BIBLIOGRAFIA.

BERNARD et BARON. *Les pleurésies dans le pneum. artif.* Presse méd., 1924, n. 99.

BEGGIATO. *Pneumotor. artif. e pleurite controlaterale.* Tubercolosi, 1925, fasc. 5.

BRECCIA. *Il pneumotorace artificiale.* Rosemberg, 1914, Torino.

ID. *La terapia della tubercolosi polmonare.* Un. T.-E. Torinese, Torino 1921.

ID. *Pleuriti essud.* Riv. Crit. Cl. Med., 1910, n. 16-18.

BARD. *Diagnostic et fréquence des fistules pleuropulmonaires au cours de Pn. A.* Annal. de médec., genn. 1922.

BRAUER-SPENGLER. Pneumotorace, 1911, n. 15.

BURNAND. Paris Médical, 1921, n. 17; Pneumotorace, 1912.

CAMPANI. *Sindrome dolorosa pleuro-polmonare controlaterale da pneumotorace artificiale.* Tubercolosi, 1924, fasc. 12.

CAPUANA. *Della patogenesi della pleurite controlaterale nel pneumotorace terapeutico.* Tubercolosi, 1925, fasc. 1.

CROSTI. *Osserv. anat.-patol. e clin. sul pneumotorace artificiale.* Archiv. Patol. e Clin. Med., 1921.

DUMAREST-PARODI. *Patogenesi del versamento pneumotoracico.* Policl., Sez. med., 1921.

FACCHINI. *Il Tubercolosario di Bologna,* 1923, Cappelli, ed.

FORLANINI. Pneumotorace, 1911, n. 12.

FAVA. Ibid., n. 19.

GRAETZ. *Des Einfluss der Kn. Pn. auf die Tuberkulöse Lunge.* Beiträge z. Klin. der Tuber., 1908, Bd. X, H. 3.

MALAN I. *Pleuriti da pneumotorace terapeutico.* Piacenza, Tip. Cebrario, 1923.

MORELLI J. *Pneumotorax artificial.* Montevideo, 1918.

MAYER. *Experimentelle u. kl. Mitteilungen über die Uoch pn. Operat. auftretendend pleuraergüsse.*

PISONI. *Sulla pleurite essudativa del lato opposto al pneumotorace artificiale.* Riv. Osped. Maggiore, 1924, n. 1; Tubercolosi, 1925, fasc. 7.

PIGUET. Revue méd. de la Suisse Romande, sett. 1922.

ROSSEL. Münch. Mediz. Woch., 1914, n. 51.

RODANO. Thèse de Lausanne, Policlinico, 1921.

SELLA. Osped. Maggiore, 1917, Milano.

SELLA-FERRARI. Ibid., 1922.

SPENGLER. Corr. Centralblatt für Schn. Aerzt., 1913.

WIDAL. *Citologia dei versamenti pleurici.* Soc. de Biologie, 1900, n. 33.

ZUBIANI. Pneumotorace, 1922, n. 19.

IV.

DEMERARA BAUXITE COMPANY — GUIANA BRITANNICA

La terapia dell'anchilostomiasi quale malattia sociale.

Note su 5000 casi trattati col tetracloruro di carbonio.

Dott. GIORGIO GIGLIOLI, ufficiale sanitario capo.

Nel 1838, Dubini per primo osservò l'anchilostoma in una contadina a Milano; successivamente Bilhartz e Gresinger in Egitto, e Wucherer nel Brasile, confermarono le osservazioni del Dubini e stabilirono il nesso causale fra l'anchilostoma e una forma grave e comune di anemia tropicale. Da noi, Perroncito identificò l'anchilostoma quale agente etiologico della grave anemia di cui erano affetti i minatori del Gottardo. Nel 1902, Stiles dimostrava che l'anemia, oramai nota col nome di anchilostomiasi, è data ugualmente da un altro parassita, appartenente alla stessa famiglia, ma che presenta differenze morfologiche tali dalla forma originale descritta da Dubini, da giustificare la creazione del nuovo genere *Necator,* con la specie *Necator americanus,* proprio dell'uomo. Il ciclo biologico di questi nematodi fu magistralmente descritto dal Loos in Egitto.

Gli anchilostomidi non si riproducono nell'intestino stesso dell'uomo; ivi avviene solo l'accoppiamento le uova fecondate passando all'esterno con le feci. In breve esse si schiudono, liberando le minutissime larve, che trascorrono il primo periodo della loro vita extraorganicamente, nel terriccio umido, nel quale subiscono una serie di trasformazioni, diventando quindi nuovamente capaci di penetrare nell'organismo umano. La via percutanea costituisce la via normale di accesso: le minutissime larve, seguendo la corrente sanguigna, dopo una lunga peregrinazione attraverso l'organismo, pervengono all'intestino, che penetrano, per raggiungere ivi rapidamente lo stato adulto e la maturità sessuale.

Gli anchilostomidi hanno distribuzione pressochè cosmopolita. La necessità di una fase libera, extraorganica, nel ciclo biologico di questi parassiti, ha importanza capitale nel determinarne la distribuzione geografica rispetto alla latitudine. Nella Zona Torrida, particolarmente nelle regioni a clima equatoriale, con temperatura annuale uniforme, e con precipitazione atmosferica abbondantissima, le condizioni sono ideali per assicurare la vita extraorganica alle larve nel terreno umido e caldo. In queste regioni, infatti, troviamo che l'indice di infezione si avvicina spesso al 100/100! Nelle regioni temperate invece, mano a mano che procediamo verso settentrione vediamo la differenza nelle stesse località di endemia progressivamente diminuire. Vediamo che l'infezione, e quindi la malattia che ne deriva, va acquistando il carattere di infezione e di malattia di luogo, circoscritta a zone limitate, dove le abitudini degli abitanti, e più ancora le condizioni di clima, favoriscono la fase extraorganica dei vermi. Più a nord ancora, la malattia scompare dalla

superficie del suolo e si approfondisce, coll'uomo, nelle gallerie e nelle miniere, nella profondità delle quali il verme trova quelle condizioni di temperatura e di umidità costanti ed uniformi necessarie alla vita delle sue larve. Così l'anchilostomiasi, nei climi freddi, acquista quasi il carattere di malattia professionale, d'onde i nomi di *Anemia del Gottardo, Anemia dei Mattonai,* del *Minatori* ecc.

Da quanto si è detto risulta evidente che nei climi freddi l'anchilostomiasi, quantunque diffusa e nemmeno rara, presenta tutti i caratteri di una malattia individuale, e naturalmente individuale pure ne sarà la terapia. Nel caso di endemia dell'infezione in zone circoscritte, quali gallerie, miniere ecc., ci troveremo ugualmente in presenza di fatti limitati rispetto alla grande collettività, e non sarà difficile porvi riparo, sia dal punto di vista, terapeutico che profilattico.

Nelle regioni tropicali, dove invece, per le particolari condizioni climatiche, meteorologiche, igieniche e sociali, l'infezione elmintica costituisce la regola, e non l'eccezione, ci troviamo davanti ad un problema impostato in modo affatto diverso, assolutamente insolubile con quei mezzi che nei climi freddi sono non solo sufficienti, ma ottimi. Ci troviamo, cioè, in presenza, per dirlo brevemente, di una malattia della collettività intiera!

L'anchilostomiasi è di per sè una malattia pericolosa e mortale; ma nella grandissima maggioranza dei casi essa non uccide direttamente le sue vittime; indebolisce bensì profondamente l'organismo, stremandolo di forza e di resistenza, rendendolo così facile preda ad ogni altra malattia. La crescenza dei bambini è impedita, il loro pieno sviluppo fisico è ostacolato, la pubertà ritardata; negli adulti l'abilità al lavoro e la resistenza organica sono assai ridotte. Nelle donne è causa frequente di aborto, di parti prematuri, favorisce infinite complicazioni durante la gravidanza, il parto e il puerperio, e ostacola o rende impossibile l'allattamento, con gravi conseguenze per i lattanti.

Abbiamo accennato alle condizioni che regolano la distribuzione geografica della malattia; abbiamo visto che in una porzione enorme della Zona torrida, e della parte più calda della Zona temperata, l'indice d'infestazione spesso si avvicina al 100/100; che intere popolazioni ne sono affette, e che il numero di vermi nell'intestino spesso assume una cifra imponente. Tutto ciò bisogna tenere presente per rappresentarsi quale colossale problema questa malattia costituisca nei paesi caldi, e quale enorme influenza essa abbia sull'intero sviluppo agricolo, industriale, economico infine, di intere regioni.

Lo scopo del presente lavoro è di studiare comparativamente i varî agenti terapeutici usati contro l'anchilostamiasi dal Dubini in poi, considerando i varî medicamenti non soltanto nella loro azione terapeutica, quale essa può essere osservata nelle corsie di un ospedale, ma ugualmente e particolarmente in rispetto alla *tossicità,* alla *posologia,* alla *tecnica di somministrazione,* al *costo* ecc. Tutte queste considerazioni sono di capitale importanza nello studio di medicamenti destinati al trattamento in massa di popolazione intere, ignoranti, semi-civili, quali appunto sono quelle fra le quali l'anchilostomiasi porta il suo flagello.

*
* *

Estratto etereo di Felce maschio. — Fin dalle prime osservazioni di Dubini, questo estratto fu largamente usato contro l'Anchilostoma, ma con poco successo, Il principio attivo, che gli conferisce le sue proprietà anti-elmintiche, è l'*acido filicilico;* la quantità di questo acido contenuta nei rizomi del Felce maschio è assai variabile, onde ugualmente assai variabile è l'azione antelmintica dello estrato. Stabilire una posologia esatta e rigorosa è quindi impossibile; questo è un grave inconveniente, trattandosi di una sostanza altamente tossica. Nel 1909 Poulssen elencò 86 casi di avvelenamento, di cui 13 letali.

Per la terapia dell'Anchilostomiasi, Nattan-Larrier consiglia il seguente sistema. Primo giorno: dieta lattea e purgante salino. Secondo giorno: dieta lattea; 1 capsula di gr. 0.30 di estratto etereo ogni dieci minuti fino a prenderne 20. Dopo un quarto d'ora, una capsula di etere, da ripetersi ogni 3 minuti fino a prenderne 8. Dopo l'ultima capsula si somministrano 15 gr. di olio di ricino, e dopo mezz'ora altri 25 gr. Terzo giorno: un purgante salino. Quarto giorno: esame delle feci.

Evidentemente si tratta di un procedimento assai complicato: implica una dieta di 3 giorni, l'uso ripetuto di purganti, e la diretta sorveglianza di persona esperta per poter dirigere e controllare la cura.

A parte questo, l'efficacia del Felce maschio contro l'uncinaria è assai piccola. Nel Porto-Rico, la Commissione per l'Anchilostomiasi, dopo larga esperienza, l'abbandonò del tutto, riscontrandolo di scarsissima efficacia, anche se usato in dosi tossiche. Al giorno d'oggi, l'estratto etereo di Felce maschio, che rimane il tenifugo preferito, non viene più usato contro l'Anchilostoma.

Timolo od Acido timico. — Fu introdotto da Bozzolo nel 1889, e fino a questi ultimi anni è rimasto il medicamento principe contro l'Anchilostoma.

La dose per adulti varia da grm. 1 a 2 in cachet o in emulsione, da ripetersi 2 o 3 volte ad intervallo di 2 ore; 4 ore dopo l'ultima dose, si somministra un purgante salino. Un altro metodo consiste nel somministrare gr. 0.50 di Timolo ogni sera all'ora di coricorsi, ripetendo fino ad effetto.

La « Rockefeller Commission » consiglia il seguente schema di cura, quale fu usato nella vastissima campagna contro l'uncinaria da essa condotta:

1.) Alle 17 o alle 18 del giorno che precede il trattamento, si somministra un purgante salino; il paziente non deve cenare.

2.) Il paziente deve restare a digiuno e a letto durante la cura; alle 6 si somministrano grm. 2 di Timolo; alle 8 altri 2 grm.

3.) Alle 11 si somministra un purgante salino, da ripetersi, se necessario, dopo 2 ore.

4.) Ogni alimento deve essere sospeso fino ad effetto del purgante. Gli alimenti grassi si dovranno evitare anche dopo lo svuotamento dell'intestino.

5.) Il terzo giorno si può riprendere il vitto abituale.

6.) Qualora durante la cura si verificassero vertigini o debolezza, è consigliabile di dare al paziente una tazza di caffè forte.

7.) Il Timolo si può somministrare in cachets, ostia, capsule gelatinose, oppure in emulsione. L'aggiunta di una quantità uguale di bicarbonato di Soda, o di Lattosio, ne favorisce l'azione.

8.) Dopo 8 giorni si riesaminano le feci per controllare l'efficacia della cura.

Con questo metodo molte centinaia di migliaia di persone sono state trattate in massa dall'« International Health Board » della « Rockefeller Foundation ». In 3 anni, negli Stati Uniti, furono trattate ben 393.556 persone, ad un costo leggermente superiore ad un dollaro per testa! Campagne su vastissima scala furono pure condotte nell'America Centrale e Meridionale, nelle Indie Occidentali ed Orientali, ovunque più grave fosse l'infestazione con l'uncinaria.

Il Timolo è una sostanza tossica; è scarsamente solubile nell'acqua, ma lo è facilmente nell'alcool e nei solventi grassi. Non pochi casi di avvelenamento, spesso letale, sono stati osservati, di solito imputabili a mancata osservanza delle restrizioni dietetiche prescritte. Ne consegue evidentemente che esso si può somministrare solo in ospedale, od a malati curati da personale esperto. Per il trattamento in massa, e simultaneo, di un gran numero di persone, quale appunto è necessario nelle campagne contro l'Anchilostoma, il Timolo, quantunque efficace quale agente terapeutico, si presenta pochissimo adatto ed eccessivamente costoso, non solo di per sè, ma più ancora per il grande numero di personale esperto che il suo uso richiede.

Il Timolo, infine, è formalmente controidicato nei casi estremi di anemia, nelle gastriti, nelle dissenterie, nelle affezioni renali, nelle affezioni cardiache in atto, nella gravidanza; tutte queste condizioni od affezioni sono frequenti nelle regioni di grande endemia dell'Anchilostoma.

Olio di Chenopodio. — Fu introdotto nel 1917 e largamente usato dall'« International Health Board » della « Rockefeller Foundation ». Esso è particolarmente efficace contro gli Ascaridi e gli Ossiuridi, ma ha anche una azione energica sugli Anchilostomi. La posologia consigliata è la seguente:

Età	Dose	
Età 1 a 2 anni	cc. 0.12	Da ripetersi per 3 volte ad intervalli di 1 a 2 ore.
» 3 » 5 »	cc. 0.20 a 0.30	
» 6 » 10 »	cc. 0.40 » 0.35	
» 11 » 16 »	cc. 0.60 » 0.85	
» 17 » 50 »	cc. 0.90 » 1.00	
» sopra 50 »	cc. 0.80 » 0.90	

Viene somministrato sullo zucchero, od in capsule gelatinose. Al paziente è interdetto ogni alimento per 6 ore antecedenti alla cura, e lo stomaco e l'intestino debbono essere vuotati preventivamente con un energico purgante salino. Due ore dopo l'ultima dose si dànno grm. 30 di Solfato di Magnesia, ripetendo tale dose, se necessario, dopo due ore. Bevande e cibi alcoolici od acidi sono formalmente proibiti per 12 ore prima e dopo la cura. Il trattamento si può ripetere dopo 10 giorni.

Anche con tutte queste precauzioni, il chenopodio, come il timolo, è strettamente controindicato nelle anemie gravi ed avanzate, nelle affezioni renali ed epatiche, nelle affezioni infiammatorie gastro-intestinali, nelle affezioni cardiache in atto, nella gravidanza.

Le dosi usate da Schüffner e Vèrvoort nelle Indie Olandesi, nel 1921, sono considerevolmente minori, non eccedendo, per l'adulto, la dose complessiva di

cmc. 1.14. Con tali dosi essi poterono ripetere la cura dopo soli 3 giorni, senza riscontrarne inconvenienti.

Fin da principio il chenopodio veniva indicato come pericoloso. Numerosi casi di intossicazione grave, e talora mortale, sono stati descritti. Di questi, la maggioranza furono causati da somministrazione di dosi eccessive, o più spesso da mancata osservanza delle norme dietetiche necessarie, e segnatamente dalla ingestione di alcool. Ma per un numero considerevole di casi, specie nei bambini, nè l'una nè l'altra di queste cause si possono invocare. Bisogna cioè ammettere l'esistenza non rarissima di una vera e propria idiosincrasia, per cui in certi individui una dose terapeutica di olio di chenopodio possa causare fenomeni lievi, gravi o mortali di intossicazione, a seconda della suscettibilità del paziente. I fenomeni tossici descritti variano dalla semplice nausea, vertigini, cefalea, vomito, alla depressione profonda, al collasso con coma progressivo e morte. Un fenomeno frequentemente riscontrato è la sordità, passeggera oppure permanente. A Panama, Roth, su 103 individui curati col chenopodio, riscontrò 29 casi con fenomeni tossici diversi; di questi 21 presentavano menomazione dell'udito, da un lieve ottundimento fino a sordità assoluta. Tale sintomo durava da qualche giorno a qualche mese, ma in 4 casi persisteva ancora dopo 2 anni. In due pazienti di questa serie i fatti di intossicazione si presentarono solo dopo la ripetizione della cura.

L'olio di chenopodio è anch'esso un derivato vegetale; deve le sue proprietà antelmintiche all'*Ascaridolo*, che nel preparato commerciale si trova in ragione variabilissima, dal 36 al 98 %. A questa eccezionale variabilità nel contenuto in principio attivo si deve, evidentemente, imputare l'incostanza degli effetti terapeutici riscontrati nell'uso del Chenopodio; si spiegano altresì numerosi casi di avvelenamento. Con una siffatta variabilità di composizione, è impossibile di stabilire una posologia razionale. Nel Brasile si preferisce l'olio ottenuto dal *Chenopodium antihelminticum* a quello del *C. ambrosioides*, che si considera ben tre volte più tossico del primo.

Personalmente, su di una esperienza di circa 100 casi trattati col Chenopodio, ho riscontrato una grande variabilità nella sua efficacia contro l'Anchilostoma. In molti casi, le uova apparirono ancora numerose nelle feci dopo due e tre cure. Non ho riscontrato nei miei pazienti fatti di intossicazione.

In conclusione, l'olio di chenopodio, pur non presentando, quale agente terapeutico, alcun vantaggio notevole sul timolo, presenta in pratica tutti gli stessi inconvenienti; ricapitolando: incostanza nella sua efficacia, posologia difficile, tossicità notevole e variabile secondo la composizione del preparato speciale, e secondo la particolare sensibilità del paziente; metodo di somministrazione complicato, implicante digiuno, purganti ripetuti, restrizioni dietetiche per 24 ore con necessario perturbamento nelle normali occupazioni del paziente. Infine, ed in conseguenza di tutto ciò, necessità di stretta sorveglianza del malato durante la cura, o in un ospedale od a domicilio, mediante personale esperto.

Beta Naftolo. — Si somministra in dosi da grm. 1 a 1.30, in cachets, da ripetersi due o tre volte, con la stessa tecnica già descritta per il Timolo.

Nella sua azione terapeutica esso è meno efficace dei precedenti. È pericoloso in tutte le affezioni renali, e sono stati descritti casi di nefrite emor-

ragica susseguenti alla sua prescrizione. Sui precedenti ha il vantaggio di essere più economico e più gradevole al gusto.

In conclusione, riguardo all'uso del beta Naftolo per il trattamento in massa nella lotta contro l'Anchilostoma, valgono le stesse considerazioni già fatte per il Timolo e l'Olio di Chenopodio.

Olio di Eucalipto. — Si adopera di solito associato al cloroformio. La sua efficacia è assai dubbia; Rousseau, nella Guiana Francese, recentemente lo trovò del tutto inutile.

Cloroformio. — È efficace; si usa in dosi di 3 cmc., in una dose unica, per adulti, di solito associato all'olio di Eucalypto ed all'olio di Ricino: si può ripetere la dose, se necessario, 1 o 2 giorni dopo. È particolarmente utile nei casi ove gli antelmintici precedenti sono controindicati, segnatamente nella gravidanza. È anche notevolmente efficace contro gli ascaridi.

Sebbene il cloroformio dia numerose cure radicali, con un unico trattamento, d'altra parte presenta una straordinaria incostanza nella sua azione, ed ho potuto osservare numerosi casi di alta infezione in cui la sua azione fu trascurabile. Inoltre, i pazienti si lamentano di vertigini e di sonnolenza intensa per qualche ora dopo la somministrazione della droga.

Tetracloruro di Carbonio ($C\,Cl_4$). — Scoperto da Regnault fin dal 1839, trovò la sua applicazione nell'industria, per la fabbricazione degli estintori da incendio. In medicina fu introdotto per la prima volta nel novembre 1921, da Hall, del « Bureau of Animal Industry » degli Stati Uniti d'America. Egli, sperimentando la sua azione terapeutica nelle elmintiasi degli animali domestici, lo riscontrò efficace, e lo propose e lo sperimentò come medicamento contro l'Anchilostomiasi umana.

Egli somministrava dosi di cc. 0.3 per kgr. di peso. Sperimentò anche una dose di cc. 3 su di sè stesso, senza sottoporsi ad alcuna preparazione preliminare, o ad alcun trattamento successivo, facendo anzi più lavoro fisico del solito, senza risentirne molestia alcuna.

Su questo nuovo antelmintico scoperto dal Hall, specie per iniziativa dell'« International Health Board » della « Rockefeller Foundation », in breve le ricerche e gli esperimenti si moltiplicarono, nell'America, nel Brasile, nelle Indie Britanniche ed Olandesi, in Australia ecc., tanto da dare, in questi ultimi 4 anni, una vera e propria fioritura di lavori e di statistiche. Dal l'esame di questo importate materiale si può oggi con certezza pronunziare un giudizio definitivo sul valore terapeutico di questo medicamento così recentemente introdotto nella pratica.

Leach, nel Ceylon, ottenne il 100 % di cure radicali con una dose di cc. 10, seguita a distanza di una settimana da un'altra di cc. 2. Nei suoi pazienti non osservò sintomi notevoli dopo la somministrazione della droga, se si eccettui lieve nausea, vertigini passeggere, e talora vomito. Comparando l'azione del tetracloruro con quella del Beta-naftolo, egli trovò che là dove una dose di 10 cc. di tetracloruro espelleva una media di 58.7 anchilostomi, una dose di gr. 7 di B.-Naftolo ne espelleva solo 8.

Pure nel Ceylon, Nicholls e Hampton, su detenute, e su una serie di 64 bambini fra i 7 ed i 17 anni, ottenevano l'88 % di cure radicali con dosi da 1 a 3 cc., cioè considerevolmente minori di quella usata dal Leach. Essi otten-

nero ottimi e definitivi risultati in casi già inutilmente trattati col Chenopodio, ed in casi in cui esistevano condizioni morbose [febbre, cachessia, anemia estrema, malattie renali, gravidanza ecc] in cui la somministrazione di timolo o di chenopodio era controindicata.

E così successivamente Mc Vail in India [con dosi di 4 cc.], Bais in Giava [2 a 5 cc.], Field e Giglioli nella Guiana Britannica [3 a 4 cc.], Cooper e Vadula, Smillie e Pessoa negli Stati Uniti, Lambert nelle Isole Figi, e numerosi altri, confermarono su larghissima esperienza i risultati ottenuti dai primi autori, ottenendo in media l'88 % di cure radicali con la somministrazione di un'unica dose di tetracloruro.

Con questi lavori, si stabiliva la definitiva posologia del tetracloruro: le dosi massime ora in uso per l'uomo adulto variano dai 3 ai 4 cc.; le dosi iniziali di 10 cc. e più sono ora riconosciute eccessive e superflue.

Di particolare interesse sono due relazioni di Lambert, che riferiscono su 50.000 casi trattati col tetracloruro nelle Isole Figi, in una popolazione con un indice di infezione del 91 %. Il medicamento veniva somministrato in acqua, a digiuno, in dosi di cc. 0.2 per anno di età fino ad un massimo di cc. 4. L'autore non trovò necessario di associare un purgante all'antielmintico, ma riscontrò che una dose di Solfato di Magnesia, data 3 ore dopo il vermifugo, attenuava considerevolmente la sonnolenza, le vertigini ecc. da esso comunemente causate. Con tale sistema egli ottenne 90 % di cure radicali.

Negli ultimi 8000 casi di questa serie, a causa di tetracloruro non puro, si ebbero numerosi casi di avvelenamento grave, di cui 3 letali.

Circa l'azione antielmintica del tetracloruro, studiata comparativamente con quella degli altri medicamenti usati contro l'anchilostoma, sono importanti le seguenti tabelle che riporto da Docherty:

Tabella comparativa sul numero percentuale di vermi (Anchilostomi) espulsi:

MEDICAMENTO	1ª DOSE	2ª DOSE	3ª DOSE
Olio di Chenopodio	81.3 %	94.5 %	97.2 %
Timolo	84.2 %	94.9 %	97.4 %
Betanaftolo	93 %	97.9 %	99.87 %
Tetracloruro di Carbonio . . .	97.9 %	99.6 %	—

Coll'estendersi dell'uso del tetracloruro, si ebbero a registrare alcuni casi di avvelenamento grave, fra cui qualcuno letale. Abbiamo già ricordato i 3 casi che si verificarono, con dose di 4 cc., nella serie di 50.000 casi di Lambert. Altri 3 casi furono descritti da Bais in Sumatra, in seguito a somministrazione di cc. 3; 2 ne comunicarono Phelps e Hu in Panama. Altri casi sporadici sono stati ricordati da vari autori, seguiti a somministrazioni terapeuticamente corrette, non eccessive, benissimo sopportate nell'enorme maggioranza dei casi. In media, fino ad oggi, si può calcolare che il tetracloruro di carbonio dia una mortalità di 1 su 40.000. Giova qui ricordare che questi numeri ri riferiscono a popolazioni intere, in gran preponderanza affette da anchilostomiasi, malaria, e spesso da numerose altre malattie debilitanti; popolazioni poverissime, male alimentate ed ignoranti, e tra le quali l'alcoolismo non è infrequente. Hall attribuì queste intossicazioni alla presenza di impurità nel tetracloruro, e particolarmente al Solfuro di Carbonio ed a Fosgene. Il

tetracloruro puro è pochissimo solubile in acqua [1:1250], discretamente solubile nei solventi grassi, solubilissimo in alcool. Secondo la maggior parte degli autori, esso non viene assorbito dalla mucosa gastro-intestinale, se non in quantità minima. In presenza di grassi o di alcool, però, esso può essere assorbito in quantità assai maggiore. Hall attribuisce inoltre i fenomeni « normali » di lieve intossicazione causati dal tetracloruro, ad assorbimento per inalazione, durante la somministrazione del medicamento. Egli infatti riuscì a dare dosi assai alte a delle scimmie, facendo uso della sonda gastrica. Per l'uomo, egli consiglia di chiudere il tetracloruro in capsule gelatinose resistenti.

Onde diminuire l'assorbimento gastro-enterico del medicamento, e preoccupandosi di evitare al paziente quei lievi fenomeni di intossicazione, detti « normali », che seguono alla somministrazione del tetracloruro, la maggioranza degli autori lo fa seguire, a distanza di 2 o 3 ore, da una dose di gr. 30 di solfato di magnesio. L'olio di Ricino è sconsigliato a causa della sua natura oleosa. Il tetracloruro è stato largamente usato, senza inconvenienti, per la cura dell'anchilostoriasi in tutti quei casi in cui gli altri antelmintici fossero controindicati; segnatamente nella gravidanza. Soltanto nelle affezioni epatiche acute e croniche, particolarmente nell'alcoolismo, il tetracloruro devesi considerare controindicato, o meglio devesi prescrivere con grande precauzione.

Parallelamente allo studio clinico del tetracloruro e dei suoi effetti, si sono svolti una serie considerevole di ricerche sperimentali sugli animali per determinare la tossicità, il grado di assoribmento, il meccanismo di azione ed il quadro anatomo-patologico dato dall'avvelenamento.

Il più importante di tali lavori è quello di Lamson, Gardner, Gustafson, Maire, Mc Lean e Wells. Giova riassumerne le conclusioni:

1) Anche puro, il tetracloruro di carbonio è un preparato di alta tossicità.

2) Cani e conigli sono ugualmente suscettibili ad avvelenamento da tetracloruro di carbonio quando viene somministrato *per inalazione*.

3) I conigli soccombono a dosi, date per bocca, di cc. 4 per kgr. di peso corporeo.

4) I cani sopportano bene dosi enormi per bocca fino a cc. 25 per kgr. in un'unica dose, talora ripetuta fino a cc. 220 in un giorno. Ad un cane ne furono dati 2 litri, prima che si verificassero fenomeni gravi.

5) Dalle precedenti osservazioni è ovvio che la tossicità non è in ragione diretta della dose, bensì del grado di assorbimento da parte della mucosa intestinale. In conclusione, gli esperimenti sulla tolleranza, o meno, negli animali non si possono estendere all'uomo.

6) L'associazione di alimenti grassi al tetracloruro (olio di olive, panna, ecc.) ne aumenta l'azione tossica. Ciò è dimostrato « intra vitam » dalle reazioni di Van den Bergh e dalla reazione della fenoltetraclorftaleina, e all'autopsia dalle lesioni parenchimali.

7) L'associazione di alcool aumenta enormemente la tossicità del tetracloruro.

8) I cagnolini sono molto più suscettibili all'avvelenamento che non i cani adulti.

9) Fu dimostrato in 200 autopsie di animali che il fegato è l'organo particolarmente compromesso dal tetracloruro.

Meyer e Pessoa osservarono lesioni degenerative epato-renali negli animali anche dopo dosi di tetracloruro relativamente piccole. Le lesioni epatiche sono le prime a comparire, con degenerazione grassa e necrosi cellulare, simili a quelle descritte per l'avvelenamento con cloroformio. Le lesioni renali sono tardive e più rare, apparendo solo in casi gravi. Successive ricerche localizzarono ancora più esattamente le lesioni ad una necrosi delle cellule centrali del lobulo epatico. Nel rene le alterazioni sono meno caratteristiche. Phelps e Hu hanno anche descritto una necrosi delle cellule della corteccia surrenale, ma questa osservazione non ha avuto ulteriore conferma.

Hoppli e Kessler dimostrarono che le lesioni tipiche epato-renali, descritte dagli Autori, sono dovute esclusivamente all'avvelenamento del tetracloruro di carbonio puro e ne sono caratteristiche. Infatti, in animali intossicati col solfuro di carbonio e col fosgene (impurità cui Hall aveva imputato l'intossicazione per tetracloruro) esisteva degenerazione grassa e necrosi cellulare diffusa, ma non la tipica lesione limitata alle cellule centrali del lobulo epatico.

Le lesioni si manifestano 12 ore dopo la somministrazione del medicamento, e raggiungono il loro massimo dopo 48 ore. Il processo riparativo di rigenerazione cellulare è rapido, iniziandosi dopo 3 o 4 giorni e completandosi entro 4 a 5 settimane. Nei cani, la dose minima per produrre necrosi varia da cc. 0.176 a 0.5 per kgr. di peso.

Lambert, recentemente, iniettando 3 cc. di tetracloruro in anse intestinali isolate e legate di alcuni cani, notò che il medicamento veniva completamente assorbito in 24 a 30 ore, e che la rapidità di assorbimento era pochissimo influenzata dalla iniezione contemporanea di 100 cc. di alcool a 50 %. L'alcool a 96 % accelerava grandemente l'assorbimento. Il grado di assorbimento, secondo quest'autore, dipende principalmente dalla concentrazione del medicamento nell'intestino. Egli perciò suggerisce la somministrazione di dosi divise.

Nella letteratura, infine, troviamo un piccolo numero di relazioni su autopsie eseguite sull'uomo. Queste si possono dividere in 3 gruppi:

1) Autopsie di individui venuti a morte per malattia, ai quali era stato somministrato il tetracloruro.

2) Autopsie di giustiziati trattati in vita a scopo sperimentale.

3) Autopsie di individui morti per avvelenamento specifico da tetracloruro di carbonio.

Il primo gruppo ha un interesse minimo, dato che è difficile distinguere quanto si debba attribuire alla malattia che condusse alla morte, quanto al tetracloruro.

Anche nel secondo gruppo [Docherty, Burgess, Nicholls] non si trovano dati di grande interesse. Le lesioni descritte variano considerevolmente, a parità di condizioni, e non hanno nulla di tipico: degenerazione torbida e grassa. In molti casi i giustiziati soffrivano già di anemia da anchilostomiasi o di malaria cronica, entrambe malattie capacissime di determinare tali lesioni degenerative.

Nel piccolo numero di autopsie del terzo gruppo [Lambert, Bais, Phelps, Hu], troviamo che le lesioni coincidono con quelle tipiche già descritte negli organi di animali da laboratorio.

Abbiamo visto che gli Autori dànno in media dal 85 al 90 % di cure radicali nell'anchilostomiasi con un'unica dose di tetracloruro. Contro le altre elmintiasi esso si è mostrato assai meno efficace. Contro l'*Ascaride* è meno attivo dell'olio di chenopodio e della Santonina; contro il *Tricocefalo* è praticamente inattivo: contro l'*Ossiuride,* le opinioni non sono del tutto concordi, ma i più lo hanno trovato assai efficace. Contro i *Cestodi* la sua azione è debole. Per ovviare a questo inconveniente, alcuni hanno esperimentato il tetracloruro associato ad altri antielmintici: all'olio di chenopodio (in proporzioni variabili dal 4 all'11 ad 1), all'ascaridolo, al timolo, al beta-naftolo. I risultati sono stati buoni. Qui basti accennare a queste associazioni terapeutiche, che non hanno strettamente attinenza con l'anchilostomiasi che ora ci interessa.

Ricapitolando, dal semplice esame della letteratura possiamo concludere:

1.) Il tetracloruro di carbonio è un potente medicamento contro l'*Anchilostoma* ed il *Necator,* dando in media 90 % di cure radicali con un'unica dose di cc. da 3 a 4 per l'uomo adulto.

2.) La posologia del tetracloruro di carbonio è semplice e facile, data la sua proprietà di composto chimico stabile puro, perfettamente dosabile.

3.) Per la cura col tetracloruro non vi è necessità di purgazione preventiva, di digiuno prolungato, nè anche di purgazione successiva. Il paziente può attendere alle sue ordinarie occupazioni.

4.) Il tetracloruro, in dose terapeutica, dà luogo a lievissimi fenomeni tossici (sonnolenza, nausea, talora vomito) che si possono considerare come «normali», cioè alla stessa stregua dei fatti di «cinconismo» secondari alle ordinarie dosi di chinino.

5.) Unica contro-indicazione al tetracloruro sono le affezioni epatiche, segnatamente l'alcoolismo acuto e cronico.

6.) Il tetracloruro di carbonio, anche allo stato di purezza, ed in dosi terapeutiche, può cagionare un'intossicazione letale. Si calcola che tale mortalità sia dell'1:40.000.

***

Nella Guiana Britannica, dove il presente studio è stato compiuto, i prezzi dei varî antielmintici che abbiamo elencato sono i seguenti:

Medicamento	Prezzo per libbra inglese (gr. 480).	Dose per una cura.	Numero di dosi per libbra.	Prezzo di una dose.
Tetracloruro di Carbonio . . .	0.96	cc. 3.00	160	0.006
Beta-naftolo.	6.00	gr. 3.—	160	0.037
Timolo	7.00	gr. 4.—	120	0.058
Cloroformio.	8.00	gr. 3.—	160	0.050
Olio di chenopodio	9.60	cc. 3.—	160	0.060

Importando direttamente il tetracloruro dalle case produttrici, il prezzo è assai minore, ed includendo la tassa doganale del 16% è di doll. 0.48, ossia, in valuta inglese di 2 scellini per libbra di grammi 480. Il prezzo di una singola cura, quindi, si riduce a doll. 0.0025.

Il tetracloruro, abbiamo già visto, si somministra di solito semplicemente in acqua; l'uso di purganti prima e dopo la cura non è necessario. In conclusione, la spesa di doll. 0.0025 copre non solo il costo del medicamento, ma quello della cura intera!

Trattando dei singoli antielmintici, abbiamo visto che tanto il felce maschio quanto il timolo, l'olio di chenopodio ed il beta-naftolo necessitano l'associazione, spesso ripetuta, di purganti. Nel computare il costo della cura, bisogna aggiungere il costo di questi medicamenti a quello del vermifugo. Nè basta; abbiamo visto che sia il felce maschio, sia il timolo, il chenopodio, il beta-naftolo, tutti sono medicamenti di tossicità non lieve, da somministrarsi in dosi frazionate, sotto rigorose restrizioni dietetiche della durata di almeno 24 ore. Numerosi casi di avvelenamento letale si sono verificati per mancanza di tali precauzioni. Questi medicamenti quindi si possono somministrare solo ad ammalati sotto sorveglianza di personale esperto. Per le stesse ragioni, prima di sottoporre un individuo al trattamento, è necessario di sincerarsi che esso realmente sia affetto da anchilostomiasi, mediante esame microscopico delle feci. In conclusione, alle spese relativamente piccole per i medicamenti direttamente o indirettamente necessarie per la cura, dobbiamo aggiungere le spese infinitamente più gravose per la manutenzione di un numeroso personale competente, appositamente istruito, di materiale di laboratorio, microscopi, centrifuga, vetrerie, ecc.

Abbiamo infatti già accennato al costo ingente delle campagne contro l'uncinaria, condotte dall'« International Health Board », negli Stati Uniti. In 3 anni furono trattate 393.556 persone, *ad un costo leggermentte superiore ad un dollaro per testa.* Col cambio attuale, quasi 25 lire italiane per testa.

Col tetracloruro di carbonio, la spesa del trattamento si riduce praticamente al costo esiguo del vermifugo solo. Nessuna associazione medicamentaria è necessaria, e nelle regioni di grande endemia dell'anchilostomiasi anche l'esame preventivo delle feci si può eliminare, con l'ingombro enorme di difficoltà, di materiale, di personale, e la perdita di tempo che necessariamente cagiona.

E mantenendoci sempre nell'ambito delle considerazioni di indole economica, ancora un altro vantaggio di primissima importanza dobbiamo rilevare: il paziente non deve sottoporsi a restrizione alcuna (se si eccettui l'astinenza dall'uso degli alcoolici); egli prende la sua dose di tetracloruro, ed il procedimento qui comincia e qui finisce. Egli può attendere alle sue ordinarie occupazioni senza molestia degna di nota, e senza subire spese apprezzabili per il trattamento.

Per popolazioni rurali primitive in regioni tropicali, la necessità di sorveglianza e di restrizioni, siano pure passeggere, e la perdita di una o due giornate di lavoro, sono già fattori sufficienti per compromettere l'esito di una campagna, per quanto bene e largamente preparata.

La Guiana Britannica è situata fra il 1° e l'8° grado di latitudine Nord e il 57° e 61° di longitudine Ovest. La temperatura non subisce variazione stagionale notevole, ed oscilla tra un massimo di 32° C. ed un minimo di 20° C. all'ombra. La pioggia vi è abbondantissima, raggiungendo una altezza media annuale di mm. 2100 lungo la costa, e di mm. 1500 nell'interno. Non esistono periodi prolungati di siccità, onde il terriccio è costantemente umido.

La popolazione, etnicamente, è straordinariamente eterogenea: Negri (oriundi africani), Indiani orientali (importati dalle Indie britanniche), Portoghesi (da Madera), Indiani aborigeni, Cinesi, e tutta la serie multicolore dei prodotti derivanti dallo incrocio promiscuo di tante razze. Si tratta in gran massa di gente poverissima, scalza, che attende ai lavori agricoli. Fra questa gente, specie fuori delle città e dei principali centri abitati della costa, l'igiene si trova ancora allo stato più che rudimentale. Le latrine sono di solito rappresentate da buche, profonde solo pochi centimetri, aperte, brulicanti di larve di mosche, che ogni acquazzone invade e riempie, spargendo le deiezioni sul terreno circostante. Non di rado, anche in questa forma rudimentale, le latrine mancano, e le deiezioni vengono sparse all'intorno, sempre a breve o brevissima distanza dalle case.

Questo complesso di condizioni costituisce il mezzo ideale per la vita extraorganica e la trasmissione dell'anchilostoma, e non sorprende di trovare un indice medio di infezione che varia fra il 70 ed il 75 % !

A Mackenzie City, sul territorio della *Demerara Bauxite Co.*, a 75 miglia a sud di Georgetown, lungo il fiume Demerara, fin dall'agosto 1923 è stata organizzata una campagna sistematica contro l'ankilostomiasi, mediante il tetracloruro di carbonio. Vi è a Mackenzie una popolazione di circa 2000 anime, formata in grande maggioranza da negri, operai della Compagnia, e dalle loro famiglie. Le condizioni igieniche generali sono ottime. Le abitazioni sono ariose, il terreno circostante è diboscato e prosciugato, e le latrine, assai numerose, sono sotto strettissima sorveglianza. In esse i pavimenti vengono lavati con una soluzione fatta di creolina, ogni giorno; e tre volte per settimana il contenuto della fossa viene disinfettato mediante una miscela di acido fenico grezzo ed olio pesante.

Gli operai sono tutti sottoposti a visita medica prima di essere assunti in servizio, ed anche l'arrivo di donne e bambini viene segnalato all'ufficiale sanitario, allo scopo di evitare l'introduzione di malattie infettive.

Un esame generale preventivo delle feci degli operai, nonostante il fatto che essi tutti fossero già stati riconosciuti abili fisicamente ai lavori più rudi, *diede un indice di infezione per l'Anchilostoma ed il Necator del 68 %.*

Le condizioni di isolamento e di stretta disciplina sanitaria di questa piccola comunità erano particolarmente favorevoli per lo studio, sia della efficacia immediata di una campagna contro l'anchilostoma, sia della sua portata successiva; per valutare, cioè, la maggiore o minore durabilità dei risultati da una parte, e dall'altra l'influenza esercitata dalla diminuzione dell'infestazione della collettività operaia sull'atitudine al lavoro e sulla produzione media giornaliera di un uomo.

Il tetracloruro di carbonio fu scelto quale antielmintico, dopo alcuni mesi

di esperimento nell'ospedale della Compagnia, ed in considerazione dei vantaggi enormi che esso presenta sugli altri, come sopra si è visto. Mira principale, nell'eseguire la campagna, fu di ridurre alla massima semplicità la tecnica di somministrazione del medicamento, in modo da ridurre, ugualmente, il costo globale della campagna, la molestia alla popolazione, ed il dànno finanziario per astinenza dal lavoro tanto agli operai quanto alla Compagnia. Sono queste condizioni essenziali per la buona riuscita di una campagna, mancando le quali, una parte considerevole della popolazione non si sottomette alla cura.

Le caratteristiche principali della tecnica seguita durante la campagna appaiono più evidenti dal seguente schema:

1.) Nessun esame preventivo delle feci.

2.) Dose massima di tetracloruro di Carbonio cc. 3 ½ in un po' d'acqua.

3.) Nessuna restrizione dietetica, nessuna purga, prima, durante, o dopo la somministrazione del vermifugo.

4.) La maggioranza degli operai ricevettero il tetracloruro mentre erano intenti a lavoro intenso, spesso sotto i raggi diretti del sole e durante le ore di massimo calore, con una temperatura cioè dai 30° ai 40° C. e più.

5.) La facilità e rapidità di somministrazione si può desumere dal fatto, che in una località furono trattati 200 uomini in 85 minuti, senza che il loro lavoro fosse in alcun modo disturbato.

6.) Nessuna difficoltà si ebbe nella somministrazione del tetracloruro. Gli operai lo prendevano prontamente senza obbiezione alcuna.

I fatti osservati in conseguenza della somministrazione del tetracloruro, nelle condizioni di cui sopra, si possono riassumere come segue:

1.) Il tetracloruro, dato a uomini intenti a lavoro energico, produce dei lievi disturbi transitorii assai più di frequente che non nei pazienti trattati in completo riposo in ospedale.

2.) I disturbi osservati, in ordine di frequenza, erano: sonnolenza, vertigini, nausea, vomito, lieve diarrea, prurito generalizzato.

3.) Solo pochissimi operai abbandonarono il lavoro in conseguenza di tali disturbi. In complesso, su 2150 ore di lavoro che normalmente dovevano dare 252 operai, trattati il primo giorno della campagna, *soltanto 58 ore furono perdute.*

Dall'agosto 1923, quando la campagna fu iniziata col trattamento in massa dell'intera popolazione, ogni nuovo arrivato, prima di venire ammesso a vivere sul territorio della Compagnia, riceve una dose, proporzionata all'età, di tetracloruro di carbonio. In tal modo fino ad oggi sono state trattate 5000 persone. Nessun caso di avvelenamento si è osservato, nè mai è avvenuto che un individuo trattato sia ritornato dal medico per lamentarsi di disturbi o conseguenze spiacevoli dovute all'antielmintico.

Dall'agosto 1923 all'agosto 1925, furono consumati kg. 12 di tetracloruro, *per un valore complessivo di dollari 25.* Questa cifra rappresenta il costo totale della campagna, dato che nessun altro medicamento fu associato alla

cura, ed il personale sanitario di ruolo della Compagnia fu sufficiente per eseguirla. Nè nel costo devesi computare alcuna perdita causata da interruzione del lavoro, dato che nessuna interruzione, sia pure parziale, si verificò. In conclusione, fino ad oggi la spesa è stata di doll. 0.005 per individuo trattato.

Dieci giorni dopo la somministrazione del tetracloruro alla popolazione in massa, fu eseguito un nuovo esame delle feci di 200 operai. *Si riscontrò che l'indice di infezione era caduta da 68 % prima a 6 % dopo la cura.*

Dodici operai, nelle cui feci si riscontrarono ancora uova di anchilostoma, in questo secondo esame, furono ammessi all'ospedale e nuovamente sottoposti a cura. Le feci emesse per 48 ore dopo la somministrazione della nuova dose di tetracloruro, furono accuratamente lavate, onde raccogliere i vermi espulsi. In media si riscontrarono 5 vermi per ciascun paziente. È quindi presumibile che la prima dose abbia espulso la maggior parte degli anchilostomi, e che i pochi vermi riscontrati dopo la seconda cura rappresentassero solo il residuo, superstite alla prima. Dato che l'anchilostoma non si può riprodurre nell'intestino dell'uomo, un residuo di infezione, di 5 o 6 vermi, si può considerare clinicamente trascurabile, perchè destinato ad estinguersi spontaneamente, se cioè non avvenga una nuova infezione. Che questo sia realmente il caso, si è potuto verificare dalla osservazione continuata dell'andamento dell'indice di infezione in Mackenzie, durante 2 anni successivi alla campagna originale.

Nell'agosto 1925, infatti, l'indice di infezione era apparentemente invariato da quanto era stato osservato nell'agosto del 1923, cioè si manteneva al 6 %. Si osservò, come già la prima volta, che tutti quanti gli operai infetti albergavano pochissimi parassiti. Si notò inoltre che 50 % degli infetti erano giunti a Mackenzie da meno di 3 mesi. I rimanenti, pure essendo stati al servizio della Compagnia per periodi variabili da 6 mesi a 8 anni, abitavano tutti quanti al di fuori del territorio della Compagnia stessa, cioè in mezzo ad una popolazione altamente infestata, in località nelle quali nessuna sorveglianza sanitaria esisteva, e le condizioni delle latrine e delle abitazioni erano tutt'altro che igieniche. Appare presumibilmente che gli anchilostomi riscontrati nei primi, di recente arrivo, rappresentassero il residuo di un'infestazione considerevole, non del tutto eliminata dal trattamento somministrato all'atto dell'assunzione in servizio; per i rimanenti, invece, è più verosimile che si tratti di nuova infezione acquistata frequentando latrine rudimentali ed antigieniche.

In conclusione, dopo 2 anni dalla campagna originale, semplicemente con una rigorosa manutenzione delle latrine, e con la prevenzione sistematica dell'introduzione di nuovi portatori e disseminatori dell'infezione, mediante il trattamento immediato di tutti i nuovi venuti, *l'indice di infezione è andato spontaneamente e progressivamente diminuendo, senza che fosse necessario di ripetere la somministrazione del tetracloruro mediante una nuova campagna.*

Circa l'influenza esercitata dall'eliminazione dell'Anchilostomiasi sulla efficienza e sulla produttività degli operai della Compagnia, mi limiterò a riportare testualmente alcune osservazioni in proposito fatte dal Direttore

stesso della Compagnia, dato che per una giusta valutazione di tali fattori è necessaria una conoscenza tecnica esatta, che metta in grado di poter vagliare le svariate condizioni e contingenze tecniche, che possono avere influenzato in meglio od in peggio la produzione:

« A proposito della nostra conversazione circa il benefizio derivante dall'eliminazione dell'Anchilostomiasi nella miniera di Akyma, desidero farle notare i seguenti dati:

« Cominciammo a cavare Bauxite nella miniera di Akyma il 13 gennaio 1923, e a quel tempo i nostri minatori cavavano in media tonnellate 3 6/10 di minerale per ogni uomo, per giornata di 10 ore. Dopo 8 mesi di addestramento, trovo che tale quantitativo è aumentato fino a tonnellate 5 per ogni uomo, per giornata di 10 ore. Nel settembre 1923, ella sperimentò il tetracloruro di carbonio su questi minatori.

« Non osservo nessun cambiamento nel tonnellaggio medio per uomo, per giornata di 10 ore, durante i mesi di settembre ed ottobre, ma in novembre noto un aumento a tonnellate 5 1/10 per uomo, per giornata di 10 ore; in dicembre l'aumento raggiunge tonnellate 5.15; in gennaio la produzione giornaliera media per uomo è di tonnellate 5.6, ed il febbraio la nostra produzione media per uomo, per giornata di 10 ore, è di tonnellate 6.76.

« Sul principio dell'anno 1923, 96 minatori cavavano tonnellate 342 di Bauxite per giornata; il 1° febbraio del 1924, invece, 76 minatori stanno cavando 540 tonnellate di Bauxite per giornata.

« Non posso affermare che tale aumento nella nostra produzione sia dovuto esclusivamente alla campagna contro l'Anchilostomiasi da Lei condotta, ma sono convinto che l'eliminazione di tale malattia abbia in gran parte contribuito, tanto all'aumento della produzione, quanto alla diminuzione del suo costo. Per i 5 mesi che precedettero il settembre 1923, l'aumento nel tonnellaggio medio giornaliero per uomo fu nullo; per contro, nei 5 mesi susseguenti al settembre 1923 l'aumento nel tonnellaggio ammonta a tonnellate 1 3/4 per uomo-giornata ».

***

I risultati ottenuti a Mackenzie non potevano riuscire più soddisfacenti, o più favorevoli al tetracloruro di carbonio. Questa campagna, condotta in condizione di controllo rigoroso, ha dimostrato non solo la straordinaria efficacia terapeutica del tetracloruro, ma anche la possibilità di somministrarlo secondo un sistema di semplicità addirittura rudimentale, senza inconveniente alcuno. Resta ugualmente dimostrato che un'unica dose è sufficiente per dare una cura *clinica* immediata nel 100 % dei casi; e che quei pochi casi, nei quali un piccolo residuo dei vermi resiste al trattamento, evolvono poi spontaneamente, nel corso di poche settimane, verso la cura completa e definitiva.

Le condizioni speciali di Mackenzie hanno grandemente facilitato l'attuazione di questa campagna, ed hanno permesso di ottenere risultati ottimi. Certo non si potrebbe sperare di ottenere risultati così rapidi e così duraturi in una comunità qualsiasi, che fosse soggetta a continui contatti e commerci

con l'esterno, che favoriscono la continua introduzione dell'infezione. Allo stesso tempo, quella disciplina e quella organizzazione sanitaria che sono possibili nell'ambiente circoscritto di un'azienda privata, per quanto estesa, sono ben altra cosa da quanto si potrebbe esercitare in un villaggio, o località qualsiasi, di una grande colonia. Eppure a tali difficoltà si potrebbe porre riparo. Abbiamo visto quanto sia semplice la tecnica di una campagna a base di tetracloruro di carbonio, e quale tenue spesa essa rappresenti. Ciò che si è ottenuto a Mackenzie con un unico trattamento, in grazia delle privilegiate condizioni di questa località, si potrà ottenere in qualsiasi altro villaggio, semplicemente *ripetendo ad intervalli convenienti* le cure in massa; in pochi anni si otterrebbero risultati permanenti. Ciò non sarebbe possibile col timolo, col chenopodio, o con altro antielmintico, a causa dell'ingente costo.

Nelle regioni di grande endemia dell'anchilostomiasi, la cura sistematica e gratuita del tetracloruro dovrebbe essere obbligatoria — nelle scuole, nelle caserme, negli ospedali, nelle prigioni, negli asili ecc.; lo stesso si dica per le grandi imprese, sia pubbliche che private, che dovrebbero provvedere, per legge, al trattamento dei proprii dipendenti. La somministrazione del medicamento potrebbe venire eseguita, sotto la direzione di medici, da infermieri e da ispettori sanitari indigeni, appositamente istruiti e specializzati, non solo nella tecnica della terapia, ma anche della prevenzione della infezione, mediante la sistemazione sanitaria delle latrine ecc.

***

Recentemente, Hall e Shillinger hanno indicato il *Tetracloretilene* (C_2Cl_4) quale efficace agente terapeutico nell'anchilostomiasi. Questo preparato è ancora in esperimento, e non si può dare quindi su di esso un giudizio. Per ora non sembra che presenti vantaggi notevoli sul tetracloruro di carbonio.

BIBLIOGRAFIA.

Bais W. J. *Over de Beteekenis van Tetrachloorkoolstof voor de Bestrijding der Mijnwormreikte in het groot, en over de Giftigheid van dit middel.* Geneesk. Tijdschrift v. Nederl.-Indië, 1924, vol. 64, n. 1, p. 151.

Bais W. J. *Tetrachloorkoolstof als mijnwormmiddel.* Ibid., 1922, vol. 62, n. 3, p. 381.

Bercovitz N. *Hookworm Control in Hainan. A study of 2507 cases treated in Campaign in the Kachek Region.* China Medical Journal, may 1924, vol. 38, n. 5, p. 413.

Bose J. P. and Mukerji A. K. *Liver function tests and Carbon tetrachloride.* Indian Medical Gazette, march 1924, vol. 59, n. 3, p. 127.

Cadbury W. W. *Carbon tetrachloride in the treatment of Uncinariasis.* American Journal of Tropical Medicine, jan. 1924, vol. 4, n. 1, p. 13.

Cajus J. F. and Mhaskar K. S. *The Correlation between the Chemical Composition of Anthelmintics and their therapeutic Values in connection with the Hookworm Inquiry in the Madras Presidency. XX. Carbon tetrachloride.* Indian Journal of Medical Research, july 1923, vol. II, n. 1, p. 92.

Chandler A. C. and Mukerji A. K. *Notes on Carbon tetrachloride as an anthelmintic.* Indian Medical Gazette, feb. 1925, vol. 60, n. 2, p. 61.

Chopra R. N. and Mc Vail J. B. *Carbon tetrachloride in Pharmacology and Therapeutics.* Ibid., oct. 1923, vol. 58, n. 10, p. 453.

COOPER A. T. and VADULA A. J. *The treatment of Hookworm Disease by Carbon tetrachloride*. Military Surgeon, feb. 1923, vol. 52, n. 2, p. 187.

COOPER A. T. *Some notes on recent advances in the treatment of Hookworm disease*. Southern Medical Journal, sept. 1923, vol. 16, n. 9, p. 689.

DALE H. H. *The Purity of Carbon tetrachloride*. (*Correspondence*). British Medical Journal. july 26, 1924, p. 160.

DAY H. B. *Anthelmintic Work in Egypt*. The Lancet, march 1, 1924, p. 435.

DEEKS W. E. (*United Fruit Company*). *The Cause of Hookworm Disease, its Prevention and Cure*.

DE STEFANO F. e VACCAREZZA R. F. *Tratamiento de la anquilostomiasi con el tetracloruro de carbono*. Semana med., 1921, n. 10, p. 32.

DOCHERTY J. F. and BURGESS E. *The Action of Carbon tetrachloride on the Liver*. British Medical Journal, nov. 11, 1922, p. 907.

DOCHERTY J. F. *Value of Carbon tetrachloride as an Anthelmintic*. Journal of the American Medical Association, aug. 11, 1923, vol. 81, n. 6, p. 454.

DOCHERTY J. F. and NICHOLLS L. *Report of three Autopsies following Carbon tetrachloride treatment*. British Medical Journal, oct. 27, 1923, p. 753.

FIELD F. E. *Carbon tetrachloride in the Treatment of Human Ankylostoma infection*. British Guiana Medical Annual for 1923, p. 1944.

FÜLLEBORN F. *Ueber Tetrachlorkohlenstoff als Antihelminthikum*. Archiv f. Schiffs- u. Trop.-Hyg., aug. 1923, vol. 27, n. 8, p. 280.

GARDNER G. H., CROVE R. C., GUSTAFSON R. K., MAIRE F. D., THOMPSON M. J., WELLS H. S. and LAMSON P. D. *Studies on the Pathological Hystology of Experimental Carbon tetrachloride Poisoning*. Bulletin of the Johns Hopkins Hospital, feb. 1925, vol. 36, n. 2, p. 107.

GIGLIOLI G. *Ankylostome inspection in Mackenzie, Rio Demerara*. (*Report on Carbon tetrachloride in the treatment of Hookworm*). British Guiana Medical Annual, 1923, p. 151.

GIGLIOLI G. *A Hookworm Campaign in the Interior of British Guiana. Mass Treatment with Carbon tetrachloride*. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, june 19, 19244, vol. 18, n. 3, p. 111.

HALL M. C. and SHILLINGER J. E. *The Effect of Magnesium sulphate simultaneously administered on the Efficiency and safety of Carbon tetrachloride for the removal of Hookworms*. American Journal of Tropical Medicine, jan. 1924, vol. 4, p. 1.

HALL M. C. and SHILLINGER J. E. *Miscellaneous Tests of Carbon Tetrachloride as an Anthelmintic*. Journal of Agricultural Research, Washington, jan. 20, 1923, vol. 23, n. 3, p. 163.

HALL W. C. and SHILLINGER J. E. *Tetrachloorethylene, a new Anthelmintic*. The American Journal of Tropical Mdeicine, may 1925, vol. V, n. 3, p. 229.

HALL M. C. *Carbon tetrachloride as an Anthelmintic*. Ibid., sept. 1922, vol. 2, n. 5, p. 373.

HALL M. C. *The use of Carbon tetrachloride for the Removal of Hookworms*. Journal of the American Medical Association, nov. 1921, vol. 77, n. 21, p. 1641.

HALL M. C. and SHILLINGER J. E. *Critical Tests of Miscellaneous Anthelmintics*. Journal of Agricultural Research. Washington, oct. 1, 1924, vol. 29, n. 7, p. 113.

HAMPTON G. C. *Use of Carbon tetrachloride for removal of Hookworms in Human beings: a preliminary report*. American Journ. of Tropical Medicine. Baltimore, sept. 1922, vol. 2, n. 5.

HÖPPLI R. and KESSLER A. *Zur Frage der Giftigkeit von Tetrachlorkohlenstoff*. Archiv für Schiffs- u. Trop.-Hyg., mai 1924, vol. 28, n. 5, p. 205.

KEHRER J. K. W. and SOEMADIJONO. *Over Oleum Chenopodii en tetrachloorkoolstof als mijnwormmiddel*. Geneesk. Tijdschr. r. Nederl.-Indië, 1923, vol. 63, n. 5, p. 709.

KEUKENSCHRIJVER N. C. *Wormriektebehandeling met een mengsel van tetrachloorkoolstof en Oleum Chenopodii*. Ibid., 1923, vol. 63, n. 3, p. 474.

KHALIL M. *Carbon tetrachloride as an anthelmintic in Ankylostoma infection*. Reports and Notes of the Public Health Laboratory. Cairo, 1924, n. 6, p. 79.

LAKE G. C. *Carbon tetrachloride: a drug prepared for the removal of Hookworm, with special reference to its toxicity for Monkeys, when given by stomach-tube in repeated doses*. Public Health Report, may 12, 1922, vol. 37, n. 19, p. 1123.

LAMBERT S. M. *Carbon tetrachloride in the treatment of Hookworm Disease: observations on 20.000 cases*. Journ. of the American Medical Association, dec. 16, 1922, vol. 79, n. 25, p. 2055.

LAMBERT S. M. *Carbon tetrachloride in the treatment of Hookworm Disease: observations on 50.000 cases.* Ibid., feb. 24, 1923, vol. 80, n. 8, p. 526.

LAMBERT S. M. *Ankylostomiasis: mass treatment by Carbon tetrachloride.* Journ. of Tropical Medicine and Hygiene, aug. 15, 1925, vol. 26, n. 16, p. 61.

LAMSON D. D. and MC LEAN A. J. *The toxicity of Carbon tetrachloride in relation to liver function as tested by Phenoltetrachlorophtalcinil.* Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, may 1923, vol. 21, p. 237.

LAMSON P. D., GARDNER G. H., GUSTAFSON R. K., MAIRE E. D., MC LEAN A. J. and WELLS H. S. *The Pharmacology and Toxicology of Carbon tetrachloride.* Ibid., nov. 1923, vol. 22, n. 4, p. 215; vol. 21, n. 5, p. 411.

LEACH C. N., HAUGHWOUT F. G. and ASH J. E. *Treatment of Hookworm Infestation with Carbon tetrachloride: a Clinical and Laboratory study.* Philippine Journal of Science, nov. 1923, vol. 23, n. 5, p. 455.

LEACH C. N. *Carbon tetrachloride in the Treatment of Hookworm disease.* Journal of the American Medical Association, june 10, 1922, vol. 78, n. 23, p. 1789.

LEACH C. N. *The Mode of Action of Carbon tetrachloride.* Far Eastern Association of Tropical Medicine. Transactions of the Fifth Biennil Congress. Singapore, 1923, p. 239.

MAIL L. C. *The Treatment of Hookworm Disease in Samoa.* New Zealand Medical Journal, june 1924, vol. 23, n. 115, p. 253.

MC VAIL J. B. *Carbon tetrachloride in Helminthiasis: a preliminary note.* Indian Medical Gazette, aug. 1922, vol. 57, n. 8, p. 290.

MEYER J. R. and PESSÔA S. B. *Estudos das Effeitas toxicas do Tetrachloreto de carbono.* Brazil-Médico, sept. 23, 1922, year 36, vol. 2, n. 38, p. 173.

NICHOLLS L. and HAMPTON G. C. *Treatment of human Hookworm infection with Carbon tetrachloride.* British Medical Journal, july 1, 1922, p. 8.

PAYRE E. L. *Le tétrachlorure de carbone dans le traitement de l'ankylostomiase.* Bulletin de la Société de Pathologie Exotique, feb. 13, 1924, vol. 17, n. 2, p. 145.

PESSÔA S. B. *Experiments in the treatment of Hookworm Disease with Carbon tetrachloride and Ascaridol.* Southern Medical Journal, 1924, vol. 17, n. 9, p. 673.

PHELPS B. M. and HU C H. *Carbon tetrachloride poisoning: Report on two fatal cases and a series of Animal Experiments.* Journ. of the American Medical Association, april 1924, vol. 82, n. 16, p. 1254.

ROCKFELLER FOUNDATION. *International Health Board.* Bibliography of Hookworm Disease. Publication n. 11, 1922.

REED J. G. *Carbon tetrachloride and Chenopodium in Helminthiasis.* British Medical Journal, june 23, 1923, p. 1048.

SAWYER W. A. and SWEET W. C. *A Comparison of Certain Methods of treatment and diagnosis of Hookworm infection.* Archives of Internal Medicine, jan. 15, 1924.

SAWYER W. A., SWEET W. C. and SHAW A. E. *Institutional Hookworm Disease in a Non-Endemic Region.* Journ. of Hygiene, oct. 1923, vol. 22, n. 1, p. 77.

SEKI ENSEL. *The Anthelmintic Effect of Carbon tetrachloride in Anchylostomiasis.* Taiwana Igakkai Zasshi, may 1923, n. 228.

SMILLIE W. G. and PESSÔA S. B. *Treatment of Hookworm Disease with Carbon tetrachloride.* American Journ. of Hygiene. Baltimore, jan. 1923, vol. 3, n. 1, p. 35.

TAYLOR H. F. *A case of Hypersensitiveness to Carbon tetrachloride.* Journ. of the American Medical Association, jan. 24, 1925, vol. 84, n. 4, p. 280.

UNITED FRUIT COMPANY, Boston, Massachusetts. Medical Department. Thirteenth Annual Report, 1924. (Vedi anche 1922, 1923).

ID. Id. International Conference on Health Problems in Tropical America. July 22-aug. 1, 1924. (*Proceedings*).

WELLS H. S. *The absorption of Carbon tetrachloride in Animals and Man.* Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine, jan. 1925, vol. 22, p. 235.

Roma, 1926 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. ASCOLI, dir. e resp.

Anno XXXIII Roma, 1° Giugno 1926 Vol. XXXIII-M (fasc. 6)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

CLINICA NEURO-PSICHIATRICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: PROF. G. MINGAZZINI.

Glioma del parieto-pontino dell'emisfero cerebrale destro

per il dott. F. GIANNULI.

In un lavoro compilato nel 1914 (1) sulla sintomatologia delle lesioni del Lobo Parietale giunsi alla conclusione essere siffatte lesioni semiologicamente contingenti, in quanto variano a seconda che siano superficiali o profonde; a seconda che si localizzino nell'emisfero cerebrale destro o nel sinistro e infine a seconda che colpiscano il cervello di un analfabeta o quello di una persona colta.

Mi si è offerto un altro documento clinico ed anatomico atto ad avvalorare tali concetti e perciò mi sono determinato a farne oggetto di questa breve nota clinica.

R. Carolina del fu Sabatino di a. 58, di professione ostetrica, fu trasferita dall'ospedale di S. Giovanni al Manicomio di S. Maria della Pietà di Roma il 19 luglio 1921.

Il padre, dedito al vino, morì schiacciato da un treno; la madre morì, in tarda età, per asma. A 17 a. l'inferma andò a marito ed ebbe 4 figlie, di cui una morì a 12 a. di tifo; una a 7 a. di meningite, un'altra per difterite; una vivente gode ottima salute. La malattia si iniziava fra il 1903-04 con un vago e persistente dolore alla bozza frontale destra, successivamente si

andarono manifestando obnubilamenti transitori della coscienza accompagnati da profondo pallore del volto. Nel 1911 una mattina cadde, all'improvviso per terra in preda ad un attacco convulsivo lateralizzato a sinistra, attacco che si protrasse per circa 20 minuti e dal quale si riebbe riportando una emiparesi sinistra, dalla quale guarì mediante applicazioni elettriche. In seguito si ripresentarono gli attacchi; furono perciò consultati medici generici e neuropatologi: tutti diagnosticarono la *epilessia tardiva*.

Trascorsi circa dieci anni dall'inizio del male, un giorno, nel mentre assisteva un parto, stramazzò al suolo in preda ad attacchi convulsivi che si ripetettero insistentemente per circa 6 ore con manifesto carattere jacksoniano, febbre alta ed intensa cefalea, ecc.; dovette perciò guardare il letto per circa una settimana ed, in tale occasione, dai sanitarii si avanzò il sospetto di una «lues cerebri». Si praticò allora, per consiglio del compianto prof. Ciarocchi, l'esame del sangue, per ben due volte; ma la R. W. risultò negativa. Ciò malgrado fu sottoposta ad una intensa cura specifica che, in primo tempo, parve aver corrisposto, al punto da consentire alla paziente la ripresa dell'esercizio professionale; ma non passarono 5 mesi che gli attacchi convulsivi si ripetettero con i caratteri clinici di quelli dell'epilessia essenziale; la diagnosi di epilessia si impose di bel nuovo e si tornò all'uso dei preparati bromici. La cefalea altresì fu sempre persistente con più frequenti e violenti recrudescenze che rendevano penosa, a questa infelice, l'esistenza. Si lamentava inoltre di una marcata debolezza nel braccio e nella mano sinistra, di un torpore nella sensibilità tattile con moleste parestesie.

Seguì poi una progressiva depressione dell'umore, facile tendenza al pianto, alle querele, alla irritabilità; manifesto era lo sforzo nelle rievocazioni mnemoniche, scarsissimo lo zelo professionale. Per campare la vita, continuò a dedicarsi alla professione, trascinandosi fra mille difficoltà. Cinque mesi prima del suo ingresso all'ospedale, un giorno fu colpita da un *ictus* apoplettico con coma e febbre ed emiplegia sinistra per cui dovette ricoverarsi all'ospedale di S. Giovanni ove si tornò a fare l'esame del sangue: ma questo esame, per la terza volta, dette risultato negativo; all'esame oftalmoscopico non si rilevò la papilla da stasi. Durante la degenza all'ospedale, le condizioni fisiche e psichiche della malata si andarono sempre più aggravando; si vennero inoltre notando attacchi apoplettiformi che si ripetevano a lunghi intervalli di tempo; il disordine mentale fattosi sempre più grave, giustificò il trasferimento al manicomio.

All'esame obbiettivo non si ebbero a notare caratteri antropologici craniofacciali degni di rilievo; abito somatico pletorico. All'esame dei polmoni, sintomi di congestioni simmetriche alla base, respiro superficiale frequente. Polso frequente, aritmico (105 m'.) celere; la punta al 6° spazio sulla mammillare, area del cuore ingrandita. Soffio diastolico alla punta, più accentuato sul focolaio aortico.

La temperatura del corpo aveva elevazioni serotine quotidiane con una media di 37°,5. Alle ricerche sierologiche, la Wassermann risultò negativa nel sangue e nel Liquor.

A letto teneva abitualmente il decubito dorsale; il braccio sinistro era tenuto semiflesso nel gomito, la mano chiusa a pugno col pollice in flessione palmare incuneantesi al di sotto delle altre dita flesse; tutto l'arto era aumentato di volume fino a misurare una circonferenza doppia di quella dell'arto destro per un *edema* che dalla scapola si estendeva fino alla mano. La pelle era tesa, lucidissima, la pressione del dito non lasciava impronta, colorito cianotico, aspetto marmorizzato, di consistenza dura, fredda al tatto. Per tale edema l'avambraccio non si riusciva a poterlo flettere passivamente nell'articolazione del gomito.

Le rughe frontali della metà sinistra erano spianate, la rima palpebrale omolaterale era socchiusa, il solco naso-labiale sinistro spianato, il destro molto profondo. Nell'atto di corrugare la fronte, nella chiusura forzata delle

palpebre e nell'atto di digrignare i denti la paralisi del VII di sinistra era manifesta. La lingua protrusa deviava a sinistra in preda a clono. L'arco palatino di sinistra più basso del destro, l'ugula leggermente deviata a destra; notevoli i disturbi disfagici, gravissime le disartrie.

Gli arti di sinistra erano immobili non suscettibili di un qualsivoglia movimento volontario. I movimenti passivi che potettero essere impressi soltanto all'arto inferiore, opponevano una notevole resistenza che riesciva a vincersi con molto sforzo; tali movimenti ne provocavano altri associati nell'arto inferiore destro, il quale, a sua volta, nel decubito dorsale della paziente era tenuto in posizione semiflessa nell'articolazione del ginocchio e dell'anca, con le dita del piede in iperestensione. L'arto superiore destro paretico, quello inferiore, allo stato di riposo *era in preda ad un persistente tremore* che, per la sua intensità, riusciva a scuotere tutto il corpo dell'inferma. Ad ogni movimento volontario il tremore si convertiva in un vero e proprio clono accompagnato da parestesie dolorose che provocavano lamenti e reazioni vivacissime di insofferenza. Tutti i movimenti attivi erano limitatissimi ma riescivano a compiersi, con grande difficoltà per il clono e per le parestesie. Nel movimento di retrazione della gamba, verso il corpo, si provocava il *fenomeno tibiale del piede*.

La paziente non riesciva a poter stare seduta sul letto, era obbligata al persistente decubito dorsale; negli arti di destra non furono notati fenomeni di asinergismo, nè fenomeni atassici.

In questi arti l'eccitabilità meccanica idio-muscolare era costantemente aumentata.

La sensibilità tattile superficiale era del tutto abolita negli arti di sinistra e nella metà omolaterale del tronco; vi si notò inoltre batianestesia da questo medesimo lato. Gli stimoli dolorosi, quelli termici erano prontamente avvertiti a sinistra.

I riflessi tendinei non si provocavano nel braccio sinistro a causa dell'edema; il patellare e l'achilleo erano vivaci; da questo lato si provocava l'Oppenheim. A destra i tendinei superiori erano vivacissimi; si provocava inoltre il clono della rotula, rotuleo vivacissimo insieme all'achilleo ed all'Oppenheim, da questo lato il clono del piede era intenso e prolungato.

I riflessi epigastrici ed addominali assenti a sinistra, vivaci a destra: il Babinski a sinistra non si provocava; a destra vivacissimo in alluce-estensione. Il congiuntivale presente, il faringeo abolito.

Le pupille reagivano prontamente alla luce ed all'accomodazione. Dermografismo persistente, cordoniforme nella metà sinistra del corpo, dermografismo piano, ma persistente a destra.

Perdita involontaria di feci e di orina.

Si riesciva a tener desta l'attenzione della malata con difficoltà; le percezioni tarde e soventi falsate; riconosceva, in genere, le persone e rispondeva alle domande in modo coerente; ma non riesciva a poter tenere una conversazione prolungata. La coscienza era, per lo più, lucida, ogni tanto si notavano veri e proprii obnubilamenti. Nella sfera ideativa si notò una polarizzazione unilaterale ad orientamento paranoide; querula ed ostile verso il personale di assistenza; le idee paranoidi erano alimentate da illusioni. Il difetto più in vista era l'impotenza fissativa mnemonica, per cui sovente appariva disorientata nel tempo e nello spazio. Irritabile e, nel tempo stesso, emotiva, piangeva spesso. Enunciava le sue querele e le sue accuse con vivacità e con clamori; la impotenza espressiva fasica dovuta alle gravi disartrie, accentuava sempre più la sua abituale irritabilità. Nelle ore serotine e nella notte era presa da agitazioni caotiche, da verbigerazioni confabulatorie, da perseverazioni ideative per cui insisteva per ore ed ore, sopra richieste intempestive ed inopportune.

Con il progressivo decadimento fisico, si spense ogni reazione ideativa e sentimentale e cadde in profondo abbattimento fisico e morale. I decubiti si

estesero in superficie ed in profondità, le febbri settiche aggravarono le congestioni ipostatiche polmonari; si stabilirono le bronco-polmoniti della base che la trassero a morte il 1° agosto 1921.

*
* *

All'apertura del cranio la dura era tesa, lucente, non aderiva alla teca cranica, dalla quale si staccava senza difficoltà; al taglio fuoruscì abbondantissimo liquido citrino. La pia era ispessita e opacata specie in corrispondenza dei margini del mantello, ma non aderente. Aderentissima però era in un'area circoscritta dell'emisfero destro, dalla quale non si riesciva a staccarla senza

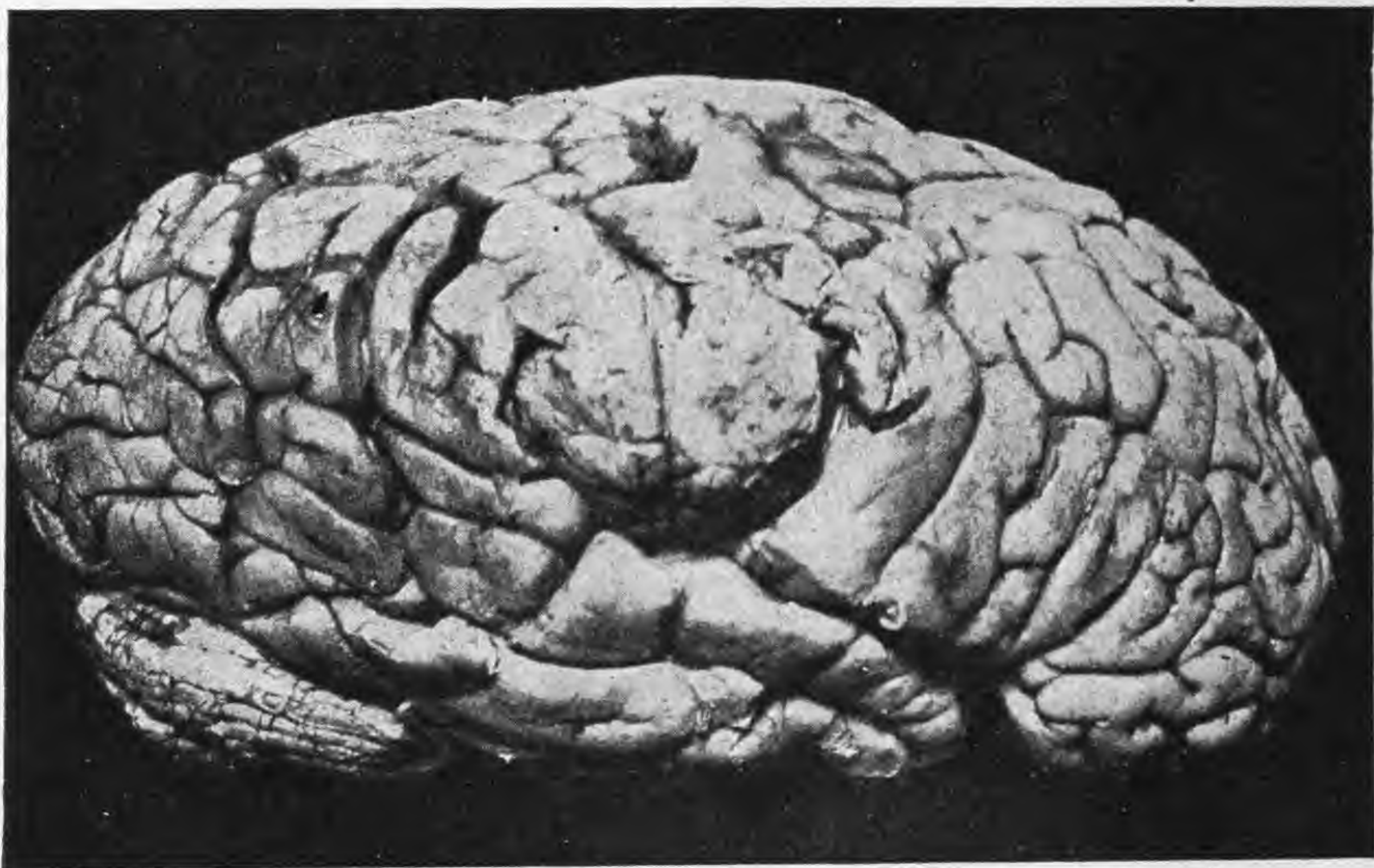



Fig. 1.

asportare brandelli di sostanza nervosa. Dopo averla asportata si mise allo scoperto una intumescenza della grandezza di una noce alla base del lobo parietale destro, di forma ovale che, col suo margine inferiore segnava il confine della metà posteriore del labbro superiore della scissura di Silvio.

La superficie di essa era sbrandellata e trasformata in una vasta area di decorticazione; l'intumescenza al tatto era duro-elastica; i confini di essa erano netti.

Tutto il cervello appariva come rigonfio; i giri dell'emisfero sinistro erano schiacciati, perciò i solchi non erano profondi; a destra si notò un disordine nella disposizione dei giri; la disposizione di essi era mantenuta solo nel lobo temporale e sulla superficie mediale dell'emisfero; laddove era notevolmente modificata sulle facce laterali del lobo frontale e parietale; in questo specialmente, per la presenza del tumore. I giri frontali per la spinta che ricevevano dall'indietro si erano ripiegati in numerose anse trasversali, sì che apparivano come seghettati da solchi dorso-ventrali di nuova formazione che davano ad essi un aspetto segmentato. Lo stesso processo di segmentazione si notò a carico dei giri del lobo parietale: *il g. angularis,* ad es., era seghettato ed il medesimo aspetto offriva la porzione latero-ventrale del giro sopra-

marginale di questo lato. Per tal fatto si erano venuti differenziando sui giri del lobo parietale numerosi solchi secondarii; così ad es. un solco dorso-mediale ai confini fra il lobo parietale e l'occipitale, solco avente analogie con una fra le anomali disposizioni del solco occipitale anteriore; esso si poteva seguire dorsalmente sino al solco inter-parietale. Il solco *temporalis superior* anteriormente risultava molto ampio e profondo comunicante col solco *post-orolandicus inferior* che qui segnava il confine dorsale della neoplasia. *Il tumore aveva interessato e coinvolto il terzo inferiore della circonvoluzione parietale ascendente, tutto il segmento anteriore del giro sopramarginale e propriamente quello che delimitava in avanti ed in alto, il ramo ascendente della scissura di Silvio.* Tanto il solco di Rolando, quanto il solco interparietale, per la spinta in direzione ventro-dorsale del tumore, erano spostati dorsalmente, si erano resi superficiali ed avevano quindi perduta la loro ordinaria configurazione; quest'ultimo solco era più rettilineo; il solco rolandico più corto ed accentuata notevolmente era la sua obliquità in avanti.

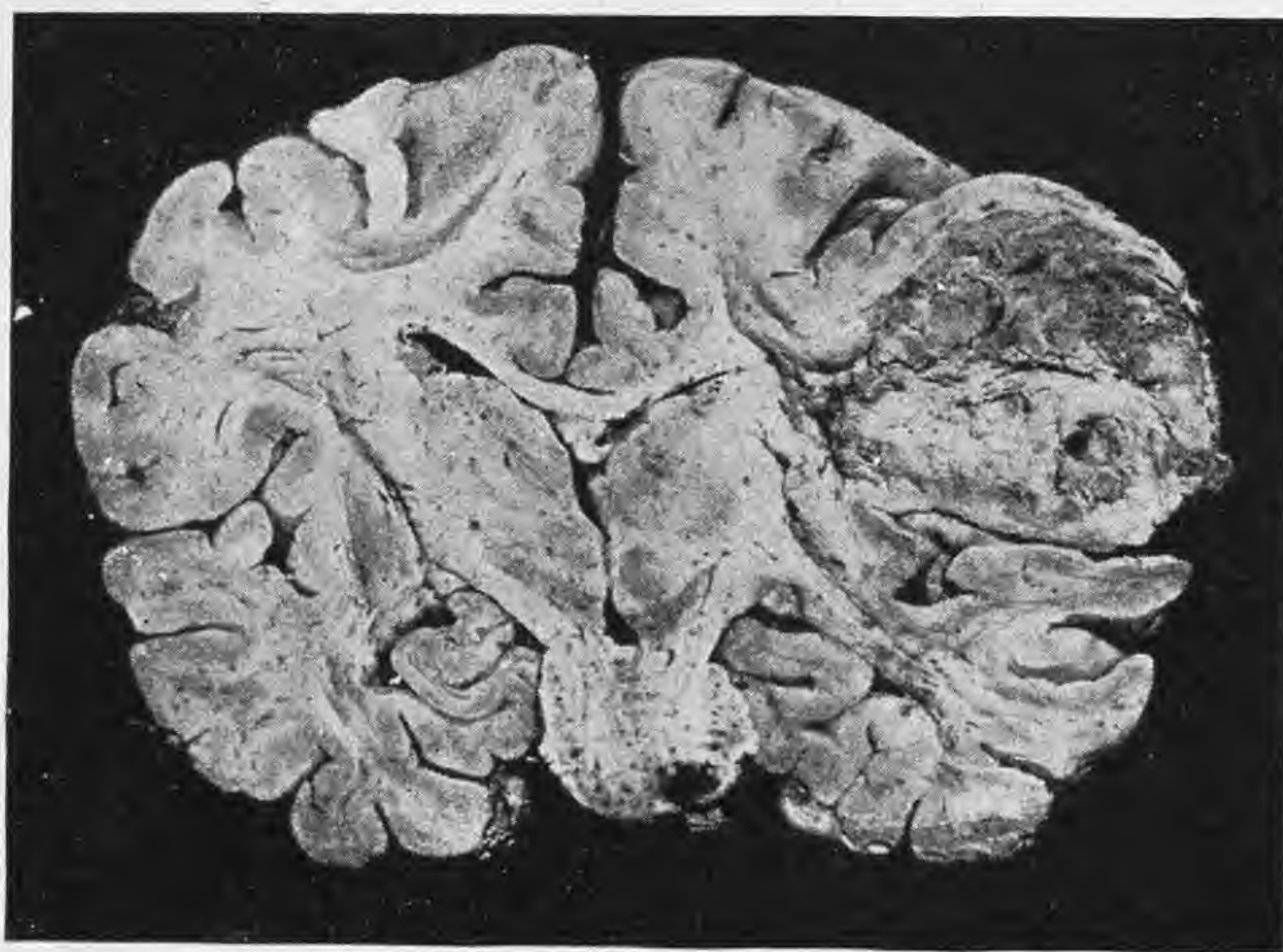



FIG. 2.

La consistenza della neoplasia era molle-elastica, il colorito grigio-scuro, misurava 3 cm. e mezzo in senso antero-posteriore e 4 cm. in senso dorso-ventrale.

Il tumore nettamente delimitato alla superficie del mantello; nella profondità della massa cerebrale, aveva invaso la corona raggiata del segmento inferiore del *giro parietale ascendente e del giro sopra-marginale* ed aveva raggiunta la regione *del nucleo lenticolare*, cointeressando il *segmento posteriore della capsula interna*. Il confine anteriore della neoplasia era segnato da un piano caduto in corrispondenza del *ginocchio della capsula interna;* nei tagli frontali distali il tumore sotto-corticalmente si seguiva sino a piani caduti a 88 mm. dal polo frontale e si esauriva in tagli caduti a livello del *pulvinar*.

Nella Fig. II è riprodotta la fotografia di un taglio caduto a livello delle regioni ipotalamiche e dappoichè il coltello cadde col taglio inclinato posteriormente ne fu interessato il ponte in uno dei tagli più prossimali anch'essi aventi aspetto lardaceo e consistenza elastica per infiltrazione gliomatosa. La superficie di taglio del tumore si presentava anfrattuosa, di colorito grigio-ardesia, disseminata da grandi e piccoli focolai emorragici. Dette emorragie

avevano trasformata la metà dorsale del tumore in una sostanza molle spongiosa.

Nella metà destra della superficie di taglio del *ponte*, poco al di sopra della superficie ventrale, si notava una cavità ripiena di sangue coagulato, della grandezza di un piccolo cece. La regione circostante a questo focolaio emorragico era congesta.

Il cuore era notevolmente aumentato di peso e volume; l'aorta assai dilatata; le pareti ispessite e polpose qua e là disseminate da placche ateromasiche; le valvole aortiche a margini retratti, insufficienti. Polmoni edematosi con focolai di bronco-polmonite ipostatica nei lobi inferiori. Milza color cioccolata, facilmente spappolabile sotto la pressione del dito. Fegato noce-moscata, reni congesti.

L'esame istologico del tumore dette il reperto del *glioma emorragico*.

*
* *

Epicrisi. — Il lungo decorso della malattia (18 a.), la difficile interpetrazione di una sindrome neurologica così complessa, l'assenza dei sintomi generali di tumore non resero possibile una diagnosi di natura e di sede della lesione cerebrale. Nel primo periodo del male vi furono manifestazioni di epilessia jacksoniana; nel periodo successivo, i sintomi dell'epilessia sintomatica furono sostituiti da fenomeni simulanti l'epilessia essenziale.

Il tumore non fu sospettato neppure nell'ultima fase della malattia nella quale vi fu così esuberante manifestazione clinica di fenomeni neurologici susseguentisi a ripetuti *ictus* apoplettici.

Allorquando fu messa in discussione l'epilessia sintomatica si eliminò l'ipotesi della base luetica della malattia e dopo, si rimase perplessi sulla diagnosi di epilessia tardiva.

I fenomeni apoplettici che vennero dopo, furono interpetrati come sovrapposti ed associati all'epilessia; laddove il reperto anatomico, dimostrò essere stata tutta la sintomatologia il corollario di complicanze anatomo-patologiche del glioma del lobo parietale.

I gliomi quando non sono cistici possano decorrere, per lungo tempo, latenti, dappoichè infiltrando i tessuti nervosi non ne accrescono il volume e possono quindi passare inosservati specie quando infiltrano aree mute cerebrali. Allorquando poi si sviluppano in aree semiologicamente eloquenti, si scambiano facilmente con processi cerebrali arteritici ed a tali interpetrazioni si è indotti per la frequenza con la quale i gliomi al pari dei processi arteritici danno luogo alle emorragie cerebrali e perciò agli *ictus* apoplettici.

Il Mingazzini (2) pubblicò invero il caso di un glioma del lobo temporale sinistro che aveva dato il quadro clinico di un rammollimento di detto lobo.

Le sindromi apoplettiche dell'età giovanile sono molto spesso in rapporto con gliomatosi latenti ed il criterio dell'età, in tali contingenze può far sospettare il glioma; all'opposto quando le emorragie gliomatose cerebrali si manifestano dopo i 50 a., la diagnosi differenziale con le emorragie arteritiche

è difficilissima. Di fronte a sintomatologie anomale apoplettiche è saggia prudenza, prendere in considerazione le emorragie gliomatose, dappoichè se le gliomatosi circoscritte non sono frequenti; non sono neppure tanto rare. Gliomatosi circoscritte, come l'esperienza mi ha insegnato, possono essere la base anatomica di sindromi volgari apoplettiche e determinare quadri clinici abnormi che possono essere soltanto illustrati dal tavolo anatomico.

È da osservare inoltre che il glioma non è quasi mai nettamente circoscritto; focolai di gliomi si trovano disseminati in regioni più o meno lontane da quella del tumore principale, focolai che possono essere sedi di emorragie le quali riescono, alla lor volta, a dissimulare il quadro clinico principale.

Nel mio caso infatti la sindrome parietale che si rese manifesta, nell'ultima fase della malattia, in conseguenza delle ripetute emorragie endo-neoplasiche che avevano aumentato il volume del tumore, fu, a sua volta, dissimulata da una sindrome pontina, dovuta pur essa ad un focolaio del glioma che nella regione del ponte, era stato fino all'*ictus* apoplettico, semiologicamente muto. Fra i tumori cerebrali il glioma è quello che dà la più alta percentuale alle apoplessie cerebrali.

I frequenti attacchi apoplettici non potettero essere adeguatamente interpetrati, nel caso in parola, dappoichè ne sfuggiva la vera natura della lesione e perchè le sindromi assommantisi a quella del lobo parietale avevano perdute pur esse le impronte specifiche del loro valore semiologico.

Il tavolo anatomico soltanto potette offrirmi la chiave del problema, mettendomi sott'occhio non soltanto il tumore parietale; ma ben anche le emorragie endo-neoplasiche che, negli ultimi tempi del male, ne avevano aggravate le conseguenze. Ma il quadro clinico non poteva esser messo del tutto a carico del tumore e delle sue complicanze; a rendere ardua la interpetrazione clinica concorse la emorragia del ponte per cui, negli ultimi due mesi di malattia, due sindromi cliniche erano sovrapposte: quella del *ponte* e quella del *lobo parietale.*

Quale fra le sindromi del ponte quella che si mise qui in essere? Per chiarezza di esposizione, è uopo riandare alla semiologia di questa importante regione cerebrale. Le lesioni del ponte hanno una sintomatologia che varia a seconda della sede; a seconda cioè venga interessata la *parte superiore, media* od *inferiore* del ponte: però non essendo dette sindromi molto differenziate si preferisce dagli autori raggrupparle: nelle *sindromi del tegmento o posteriori ed in quelle dei piani ventrali o sindromi protuberanziali anteriori.*

Nel primo gruppo trovano posto sindromi più numerose e complesse le quali possono essere, a lor volta, suddivise, a seconda del carattere clinico predominante, in 3 sottogruppi: *a*) sindromi alterne con prevalenti paralisi facciali del VII e del V paio di nervi cerebrali; *b*) sindromi alterne con prevalenti paralisi oculari; *c*) sindromi alterne con paresi oculari associantisi a fenomeni di disfunzionismo cerebellare.

Nel *primo* si comprendono i tipi modificati di Millard-Gübler, associati cioè ad emianestesie controlaterali alle paresi dei nervi cranici e ad emiane-

stesie del viso omolaterali; nel *secondo* le sindromi di Foville fra le quali si distinguono le pontine superiori e le pontine inferiori; nel *terzo* le sindromi di Raymond e Cestan le quali rientrerebbero nei tipi Foville in cui l'emiplegia si associa a tremore, atetosi, asinergismo cerebellare, disturbi della sensibilità.

Tali sintomatologie sono spiegate dalla costituzione anatomica delle regioni colpite; nel tegmento pontino, invero, possono essere lese vie sensitive e vie cerebellari; i nervi VI, VII e V; ma possono essere cointeressate altresì le vie cortico-nucleari oculogire che legano la corteccia ai nuclei oculomotori; le vie inter-nucleari, quelle cioè che connettono il nucleo del VI a quelli del III e viceversa. La lesione di queste vie tiene il gioco delle sindromi così varie di Foville.

In contrapposto al gruppo delle *sindromi protuberanziali posteriori* o del *tegmento,* vi è il gruppo fondamentale delle *sindromi pontine ventrali* di cui fa parte la varietà che l'emorragia pontina mise in essere nel caso in discorso. In esse si comprendono 2 sotto-gruppi: *a*) la sindrome classica di Millard-Gübler; *b*) le paralisi pontine simulanti le *paralisi pseudo-bulbari.*

Nel sotto-gruppo *delle paralisi pseudo-bulbari,* rientra la sindrome in relazione con l'emorragia del ponte, da me qui descritta, essa si era localizzata a livello dell'angolo antero-interno destro del piano il più ventrale del ponte ed aveva leso, in gran parte, la via peduncolare destra con la quale è da mettersi in rapporto l'emiplegia sinistra con accentuati disturbi paralitici a carico dell'arto inferiore; nel tempo stesso,- per l'edema collaterale periemorragico, veniva ad essere irritata la via peduncolare sinistra, mettendo in essere la emiparesi destra con mono-tremore dell'arto inferiore omolaterale; una anomala sindrome pseudo-bulbare che va segnalata fra le eventualità semiologiche delle paralisi pseudo-bulbari di origine pontina. Nei segmenti anteriori del ponte e nei piani ventrali, lesioni anatomiche possono ledere infatti bilateralmente vie simmetriche piramidali, dando luogo a quella classica paralisi pseudo-bulbare analoga a quella che, in genere, consegue ai rammollimenti multipli e bilaterali pericapsulari.

*
* *

Ciò premesso, a me preme spendere poche parole sulla sindrome, delle sezioni anteriori, del lobo parietale la quale, per quanto ricca e complessa suole presentarsi nelle lesioni del lobo parietale sinistro, per altrettanto povera ed elementare suole manifestarsi in quelle del parietale destro.

Nel caso in esame, hanno maggior valore i sintomi iniziali della malattia quelli cioè che furono in più diretto rapporto con l'inizio del tumore il quale, per molti anni, si svolse latente nello spessore dei giri parietali e solo, negli ultimi tempi, per il sopraggiungere delle emorragie endo-neoplasiche, si estese

in profondità. I primi fenomeni clinici di localizzazione furono gli attacchi di epilessia motoria con caratteri prevalentemente jacksoniani, che parlavano naturalmente a favore di una lesione corticale nella regione rolandica e questa diagnosi venne ad essere sempre più avvalorata dalla emiparesi sinistra, a tipo dissociato, con prevalente monoanestesia brachiale. Con le successive complicanze anatomiche questi fenomeni di anestesie e di paresi si fecero più gravi e permanenti, comparvero i fenomeni disartrici e l'edema angio-nevrotico al braccio sinistro, sintomi questi che devono mettersi in relazione con lesioni delle regioni peri-capsulari e capsulari. È noto infatti che non soltanto le lesioni del ginocchio della capsula; ma anche le lesioni del nucleo lenticolare possono dar luogo a disturbi disartrici; è noto altresì che le lesioni di detto nucleo e specialmente del putamen possono manifestarsi con fenomeni angio-nevrotici e trofici negli arti colpiti da paralisi. Il tumore per circa 8 anni, dal 1903 al 1911, decorse dissimulato da una sintomatologia di epilessia larvata; dal 1911 in poi i sintomi di localizzazione e cioè la sindrome mono-anestesica e mono-paretica brachiale si andarono sempre più aggravando, fino alla sindrome anomala pseudo-bulbare pontina che, nell'ultima fase della malattia, valse a dissimulare la sindrome parietale.

Una lesione dunque che aveva interessato la metà inferiore del g. parietalis ascendens ed il g. sopramarginalis destro in superficie si palesò, nel campo funzionale, con fenomeni di anestesie mono-brachiali e con lievi monoparesi; questi disturbi, per circa dieci anni, consentirono a quest'inferma l'esercizio professionale; ma l'estendersi della lesione in profondità, misero in essere sintomi capsulari e striati i quali, associando altri sintomi a quelli iniziali, ridussero l'inferma una valetudinaria da ospedale.

Nel campo della dottrina delle localizzazioni dei *fenomeni sensitivi elementari*, la fisiologia ha preparato la soluzione del problema alla clinica; però nella sfera dei fenomeni sensitivi più elevati e cioè in quelli che segnano i gradini evolutivi verso le forme più schiettamente rappresentative, alla clinica è stato dato di poter illustrare e chiarire il problema fisiologico.

Türck fu il primo che, negli animali, stabilì essere l'emianestesia in rapporto con lesioni del cervello anteriore; Charcot (2-*bis*) mise in luce dal punto di vista clinico il « carrefour sensitif », teoria che ebbe molta fortuna; ma che cominciò ad essere scossa non appena dagli stessi francesi si rivolse l'attenzione ai *fenomeni sensitivi dissociati*. Pitres e Verger (3), Lisso (4), Dana (5), Redlich (6), avevano già intraveduto che i varii attributi sensitivi non sono in rapporto con vie decorrenti in senso parallelo e che rispetto al disturbo sensitivo cerebrale, non potevano i differenti attributi essere messi in un'unica area ed essere serviti da una unica via. Che possano disturbi dei singoli attributi di senso manifestarsi separatamente; era già stato segnalato da Hoffmann (7) nel 1884 e ciò non era sfuggito a v. Monakow (8) il quale aveva osservato che, in talune lesioni cerebrali, malgrado fossero rimasti integri la gran parte degli attributi sensitivi, il senso stereognostico che al senso di

posizione è strettamente connesso, era compromesso. Nothnagel e Redlich avevano anche riconosciuto che nelle affezioni delle circonvoluzioni parietali *il senso stereognostico* rimaneva compromesso.

Grünbaum e Sherrington (9) in seguito ad esperienze sui primati, avevano stabilito che l'irritazione motrice degli arti aveva sede nei giri anteriori al *sulcus centralis;* Edinger (10) dallo studio di un amputato ad un braccio, era giunto alla conclusione che anche *il girus post-centralis* doveva avere gran parte nella funzione senso-motrice del braccio. Da Probst e da Roussy (11) poi era stato anche riconosciuto che i fasci talamici cortico-petali, arrivano più al g. post-centralis, che al g. prae-centralis. Henschen (12) e Long (13) opinarono che fosse ancora prematuro affermare che le vie sensitive arrivassero tutte alla circonvoluzione post-centrale. Gli studii cito-architettonici di Brodmann e Campbell, ammisero la possibilità di una netta separazione fra il territorio sensitivo e motorio nella regione rolandica. Furono i primi tentativi che aprirono quella lunga discussione la quale condusse poi all'accordo; l'antica dottrina di Fritsch, Hitzig, Ferrier, cioè quella che sosteneva la natura motrice di questa regione, fu controbattuta dalle idee di Schiff, Munk e Bastian che sostennero la natura senso-motrice della medesima. La scuola italiana con Luciani, Tamburini e Seppilli ne dimostrarono la natura senso motrice e ad essi si associarono molti altri autori.

Queste vedute furono poi avvalorate dalle geniali ricerche del Flechsig, il quale sostenne che sul mantello cerebrale vi sono tre grandi aree sensitive: *l'area rolandica, l'area del lobo limbico e l'area corticale dei piedi dei gg. frontali medio e inferiore, e del polo più anteriore del lobo frontale.* Successivamente, dappoichè si andava notando che disturbi sensitivi di malattie spinali, hanno una distribuzione periferica segmentale, si diresse l'attenzione sulla distribuzione periferica del nervo radiale e del nervo cubitale per ferite del cervello: casi di questo genere furono pubblicati da Bramwell (14), Vichura (15), Horsley (16), Starr e Mac Burney (17), Gray (18), Thomas (19), Ramson (20), Laycock (21), Schüller (22), Klien (23), Bonhoeffer (24), Muskens (25); con tali contributi si venne mettendo il problema della disposizione segmentale sulla corteccia dell'innervazione segmentale periferica. Ad illustrare questo problema portarono notevoli contributi Sträussler (26), Löwy (27), Goldstein (28), Balint (29), Gerhard (30), Niessl v. Mayendorf (31), Lhermitte (32) e Callegaris (33) della scuola di Roma, i quali pubblicarono casi di esclusive anestesie radiali ed ulnari da indubbie pregresse affezioni cerebrali. Una tale discussione è molto avanti, ma non è ancora chiusa. Si sono però, in base specialmente a traumi chirurgici, enunciati alcuni postulati messi in valore anche recentemente dal Muskens, e già ventilati da Verger, Bonhoeffer, Schäffer, Müller e cioè che le deficienze sensitive di origine cerebrale sono localizzate prevalentemente alla periferia degli arti; inoltre si tende ad ammettere che sulla corteccia cerebrale siano rappresentate alcune delle sfere sensorie, e fra esse: *la sfera tattile, il senso di posizione, quello stereo-*

gnostico. I casi del Muskens riflettenti interventi chirurgici sul lobo parietale di sinistra, avvalorano poi l'idea di Nothnagel e Redlich, secondo la quale, il senso di posizione ed il senso stereognostico sono prevalentemente rappresentati nelle circonvoluzioni parietali; dai dati del Muskens anzi si deve riconoscere che l'area corticale del senso stereognostico della mano destra si estende posteriormente sul *g. sopra-marginale sinistro e sul piede del lobulus parietalis superior.*

Il glioma, da me descritto, avvalora alcuni di questi postulati ed invero qui il *terzo inferiore del g. parietalis ascendens ed il g. supra-marginalis,* erano stati distrutti dal tumore e funzionalmente si ebbe perdita del senso tattile, del senso di posizione; ma non potette essere confermata la mancanza del senso stereognostico. Nè ciò poteva risultare altrimenti dappoichè *l'astereognosia* non rappresenta un *deficit* di una via elementare afferente sensitiva, bensì un difetto di identificazione tattile e, come tale, è fenomeno disciplinato dalle medesime leggi dei fenomeni fasico-gnosici. La *astereognosia* per essere riconosciuta tale, deve coesistere semiologicamente con integrità del senso tattile, del senso di posizione; ma quando queste sfere sensorie sono silenziose, manca il mezzo diretto per il controllo dell'*astereognosia.* Come non è possibile pretendere che un cieco possa rappresentarsi o darsi conto dell'immagine di un oggetto; così non è possibile che, possano essere rappresentati mentalmente gli attributi geometrici dell'oggetto medesimo, senza il controllo del senso tattile. Vera astereognosia si riconosce là ove, malgrado l'integrità delle vie elementari tattili periferiche vi è incapacità di rappresentazioni specifiche tattili.

L'astereognosia che non potette essere controllata nella fase più inoltrata della malattia, non fu neppure avvertita dalla paziente durante gli otto anni in cui il tumore decorse latente con sede indubbia nel giro sopramarginale e parietale ascendente dell'emisfero destro; se un disturbo di tale importanza si fosse messo in essere, sarebbe stato certamente rilevato da questa inferma che, per la sua professione di ostetrica era educata all'osservazione.

Ciò malgrado si è autorizzati da questo reperto negativo ad infirmare il rapporto, ormai riconosciuto da molteplici prove fra *astereognosia* e *lesioni del lobo parietale?* Io discuto qui dapprima la interpetrazione semiologica del fenomeno: essendo l'astereognosia un difetto di rappresentazioni tattili, dappoichè questi difetti seguono la legge generica dei fenomeni gnosici, essa deve avere centri unilateralizzati sulla corteccia cerebrale e perciò inclino a ritenere che l'area corticale per *l'astereognosia* si trovi sul *lobo parietale sinistro.* Si inclina infatti a ritenere, in base a reperti anatomo-patologici ed a traumi chirurgici corticali che le lesioni del lobo parietale sinistro producono anestesie nei territori cutanei dei nervi ulnare e radiale più frequentemente e più costantemente che quelle del lobo parietale destro; perchè, si dice, l'arto superiore destro dev'essere più rappresentato sulla corticalità in un confronto all'arto superiore sinistro; questo concetto è difeso da Monakow, Valkenburg e Muskens.

Ma quando si comincia a parlare di un predominio funzionale unilaterale, si rientra, senza volerlo, nella dottrina della localizzazione dei fenomeni rappresentativi di ordine simbolico cioè fasico, e si viene indirettamente a confermare il concetto, da me svolto in un lavoro del 1914, nel quale consideravo, dal punto di vista semiologico, *l'astereognosia* un vero e proprio disturbo di identificazione fasica. In detto lavoro cercai di dimostrare che i fenomeni patologici del linguaggio di ordine fasico, si debbono suddividere in tre gruppi fondamentali; nel gruppo delle *agnosie,* in quello delle *asimbolie* ed in quello delle *aprassie fasiche.*

Al gruppo delle *agnosie* ascrivevo *l'astereognosia* che essendo un difetto di identificazione secondaria della sfera tattile, aveva analogie perfette con *l'agnosia ottica* e con quella *acustica.* Dopo precisato il significato psicopatologico, occorreva giungere ad una localizzazione specifica dell'astereognosia sul mantello cerebrale. Una localizzazione generica era stata unanimemente riconosciuta da Mills (35), Oppenheim (36), Mingazzini (37), Henschen (38), Grisson e Sänger (39), Dejerine e Long (40) nella *seconda circonvoluzione parietale* e *giro parietale ascendente.* In una ricca statistica di circa 77 casi di ferite del cranio e del cervello pubblicata da Villaret e Maystre (41) nel 1916; in 26 di essi, si notò *astereognosia* e fra questi 22 avevano lesioni interessanti il lobo parietale. Gli autori in base a questi risultati, dettero all'*astereognosia* il valore di sintomo specifico di sede del lobo parietale. Però Dercum e Spiller (42), Monakow (43), Starr e Mac-Cosh (44), Bruns (45), si erano espressi per una localizzazione più circoscritta in quanto davano valore soltanto alla *seconda circonvoluzione parietale.* In tutti questi casi in quelli di Bianchi (46), si trattava sempre di localizzazioni interessanti l'emisfero sinistro e propriamente la delimitazione si faceva, a preferenza, sull'*area del giro sopramarginale sinistro;* questo giro dunque fu riconosciuto *centro della astereognosia* e questa localizzazione fu successivamente avvalorata dai referti chirurgici del Muskens.

Dopo così ricco contributo di prove in favore della localizzazione generica e specifica dell'astereognosia, non è più il caso di insistere; i referti come quello offerto dal mio caso, hanno un valore apparentemente negativo; ma sostanzialmente positivo, atti ad illustrare la contingenza fenomenologica delle lesioni del lobo parietale. Ed invero da essi risulta che allorquando le lesioni cointeressano il g. parietale ascendente insieme al g. sopramarginale, prevalgono i fenomeni di mono-anestesia superficiale e profonda, che rendono non più controllabile la coesistenza di una sindrome stereognostica. Avendo poi più avanti enunciato il meccanismo psico-patologico di questa sindrome ed avendo altresì affermato rappresentare essa un disturbo funzionale analogo alle agnosie fasiche, rispetto alla localizzazione corticale, ha il centro stereognostico una prevalenza funzionale unilaterale nell'emisfero sinistro?

Non vi è dubbio che il maggior numero di reperti positivi per l'*astereognosia* rifletta lesioni dell'emisfero cerebrale sinistro; nella letteratura più recente trovo un solo caso di tumore della dura madre comprimente il parie-

tale destro del Wendel con astereognosia (47). È questo un quesito di localizzazione cerebrale che dovrà essere risolto da ulteriori osservazioni. Non è improbabile però che solo apparentemente i referti possano risultare contraditorii; dappoichè quando si tratta di localizzazioni di centri rappresentativi non si può prescindere da quelle variazioni individuali che sono stabilite dal grado di cultura personale. Insisto su ciò perchè nessuno dei lobi cerebrali quanto il parietale, è in più diretto rapporto con l'evoluzione della cultura personale; a tal proposito, giova qui ricordare la concezione del Bianchi su questo lobo. Questo autore opina che la porzione inferiore di esso sia da ritenere una fra le più importanti fucine dell'intelligenza dell'uomo moderno a base di cultura; concetto avvalorato poi da S. Sergi (48) il quale ha dimostrato che il lobo parietale, ha raggiunto nell'uomo la medesima importanza funzionale ed anatomica del lobo frontale; lobo frontale e lobo parietale il preponderante sviluppo dei quali sugli altri lobi sta, con grande probabilità, in rapporto con i più mediati bisogni funzionali dell'evoluzione psichica della mente dell'uomo moderno.

Ciò premesso, per quanto concerne la sfera tattile, essa nella sua evoluzione rappresentativa è riuscita a polarizzarsi anatomicamente sull'emisfero sinistro? In alcuni soggetti sì, ma non in tutti: nei sordomuti, ad es. e nei ciechi nati questa polarizzazione è avvenuta se essi sono destrimani ed hanno imparato ad educare la funzione fasica mediante il tatto ed a compensare quindi, in tal modo, le sfere acustica ed ottica che non si sono sviluppate; in questi specifici casi le rappresentazioni tattili avrebbero raggiunto la dignità di rappresentazioni simboliche. In tali casi ad un destrismo funzionale periferico corrisponde un mancinismo funzionale cerebrale; ma in soggetti nei quali l'evoluzione culturale si fa mediante le sfere acustiche ed ottiche, la sfera tattile può non raggiungere l'evoluzione rappresentativa simbolica fasica ed allora pur con un leggiero predominio unilaterale, questa funzione può essere servita da centri simmetrici e bilaterali cerebrali. In tal caso la sfera tattile pur potendosi evolvere verso una specializzazione simbolica si sarebbe nelle persone colte arrestata ad un gradino inferiore della scala evolutiva. Da ciò risulta che nel vagliare la semiologia del lobo parietale non si può prescindere da un doppio ordine di elementi; dalle condizioni personali e, per meglio dire, dalle attitudini e dalla potenzialità soggettiva da un lato e dall'altro dalla valutazione del grado di cultura. Con culture, più elevate, si ha una specializzazione simbolica delle varie sfere sensoriali capaci di servire la funzione fasica; con culture inferiori la evoluzione rappresentativa rimane anch'essa modesta. Ciò ribadisce ancora una volta le ragioni della poca costanza della semiologia delle lesioni del lobo parietale sulla quale ho voluto precipuamente richiamare l'attenzione.

Ma se rispetto all'astereognosia dunque, documenti che la clinica offre, parlano in favore di una parziale localizzazione sul g. sopramarginale con predominio unilaterale a sinistra; non è stata detta alcun'altra parola con-

clusiva rispetto alle altre funzioni, che, per lo passato, si è creduto di poter localizzare in detta regione.

Il g. sopramarginale sinistro si è ritenuto essere pure la sede delle *rappresentazioni cinetiche* e quindi sede dell'*aprassia* del Liepmann (49). Sono stati, invero, pubblicati casi pro e contro questa tesi e su tale argomento mi fermai anche nel mio su citato lavoro. Ben s'intende che tale localizzazione si riferisce al tipo clinico principale di aprassia ideomotoria (Liepmann); a quella cioè nella quale il paziente è capace di agire, ma gli atti non corrispondono allo scopo, quella sindrome la quale è più precipuamente connessa con lesioni del lobo parietale. A questo gruppo appartengono varietà del medesimo tipo; ma non è qui il caso di parlarne, trattandosi di un referto clinico negativo.

Non v'è dubbio però che, come per tutte le altre sfere rappresentative le quali tendono ad una maggiore differenziazione e specializzazione verso una evoluzione simbolica sempre più progredita; anche per le formule cinetiche vale il dissimetrismo funzionale dei centri e degli apparati periferici. Anche esse tendono alla specializzazione simbolica ed il linguaggio gesticolato dei sordomuti, che è espressione di prassie fasiche è servito oltre che da centri prassici, anche da centri visivi fasici anch'essi unilateralizzati. Però le aprassie non fasiche si ritiene essere governate da centri simmetrici con lieve predominio funzionale unilaterale. Gli è perciò che per esse non è la lesione del g. sopramarginale sinistro la sola semiologicamente eloquente; bensì anche la lesione del g. sopramarginale di destra. Ora nel caso in discorso, il tumore così nettamente delimitato al g. sopramarginale ed al terzo inferiore del g. parietale ascendente, manifestò fenomeni di deficienze sensitive e motrici elementari; ma prima di esse non dette luogo a disprassie dell'arto superiore sinistro. Ciò vale ad infirmare quelle dottrine che tendono a valorizzare il sopramarginale anche come centro di rappresentazioni cinetiche. Io non insisto oltre su questo argomento, dappoichè rispetto alle pretese localizzazioni delle *aprassie* occorre essere molti riservati. Questo referto clinico negativo per così ben delimitata lesione del sopramarginale destro vale a giustificare tali riserve e ad avvalorare quanto del resto è stato riconosciuto dallo stesso Liepmann e cioè che non esiste un unico centro specifico per l'*aprassia*.

Questo referto d'altronde non dà neppure ragione al Kroll (50) il quale tende a dare importanza alla regione sottocorticale di detto giro, egli, a sua volta, su una tale premessa anatomica, fonda una dottrina personale a spiegare il meccanismo dell'*aprassia*. Opina che l'*aprassia* per focolai sottocorticali di questo giro possa essere conseguenza dell'*astereognosia;* in quanto, per tali lesioni, le immagini cenestesiche localizzate nella corteccia del g. sopramarginale, verrebbero divise dai giri precentrali, ove risiede il sensomotorio e ne risulterebbe l'*aprassia*. Con tale ipotesi il Kroll viene a modificare il significato fisiopatologico dell'*aprassia* del Liepmann, la quale, per essere tale, non può coesistere con l'*astereognosia*. D'altronde, nel mio caso,

malgrado si fosse stabilita una lesione anche sotto-corticale, del g. sopra-marginale, accenni di disprassie, nell'arto superiore sinistro, non vi furono.

Il Kleist (51), a sua volta, ritiene che la lesione del g. sopra-marginale rappresenti una condizione indispensabile per l'*aprassia motoria tipo Liepmann*. Secondo l'autore, il giro sopra-marginale ed i giri rolandici, sono i depositarii degli engrammi dei singoli atti, con questa differenza, che la registrazione degli stimoli ottici ed acustici degli engrammi del movimento, dovrebbero aver luogo a preferenza, sul g. sopra-marginale; quelli delle rappresentazioni tattili, a preferenza, sui giri centrali. Ond'è che, secondo il Kleist, se una lesione colpisce il giro sopra-marginale, prevarrà il tipo Liepmann dell'aprassia; se sono colpite le regioni rolandiche, dominerà la varietà segmento-cinetica dell'aprassia. Il mio referto clinico negativo infirma l'ipotesi del Kleist. Ho detto, più avanti che un centro specifico per l'aprassia è stato negato persino dallo stesso Liepmann ed io, dopo questo referto negativo, in ordine ai pretesi rapporti fra *giro sopra-marginale* ed *aprassia del Liepmann,* non posso che ripetere quanto esposi già in altro lavoro e cioè che il voler circoscrivere sulla corteccia l'*aprassia-tipo Liepmann* è voler misconoscere l'essenza psicopatologica della sindrome clinica. Ed invero all'azione coordinata di un qualsivoglia movimento, vi contribuiscono elementi ottici cenestesici e fenomeni motorii; ora dal momento che la sindrome clinica ci dice, che le rappresentazioni ottiche e cenestesiche sono integre in tale forma nosografica, come pure sono integri i movimenti elementari; ma che manchi soltanto in questi la coordinazione verso uno scopo voluto, ciò vuol dire che lo stimolo dei centri rappresentativi non riesce, in casi del genere, ad influenzare più le formule cinetiche; ed una tale impotenza non si spiega, se non supponendo che un intoppo o una interruzione sia avvenuta nei rapporti fra questi componenti funzionali o fra le dette aree corticali. Gli è perciò che in relazione con la essenza psicopatologica del sintoma, appare la concezione anatomica del Liepmann; il quale crede che una lesione *del lobulus parietalis inferior* interrompendo il maggior numero di vie associative che legano le aree rolandiche alle sorgenti sensoriali, determini il fenomeno aprassico.

Ma se una tale localizzazione può segnare una delle tante eventualità anatomiche, non le contempla tutte. Ciò affermo: dappoichè l'*aprassia motoria tipo Liepmann* è, a preferenza, espressione di rapporti associativi interrotti e purtroppo i referti di *aprassie* esistenti nella letteratura, illustrano questo punto di vista fondamentale essi ora dimostrano l'interruzione fra le aree rolandiche ed i lobi frontali [casi di Hartmann (52)] ora [casi Mingazzini-Ciarla (53)] interruzioni nella grande via commessurale del Corpo Calloso.

Anche per le aprassie il gioco funzionale si fa con un predominio unilaterale sull'emisfero sinistro ed i reperti esistenti nella letteratura riguardano, per lo più, lesioni di questo emisfero. Per le formule rappresentative cinetiche vale quanto è stato detto per quelle tattili; esse allora soltanto si unilateralizzano funzionalmente ed anatomicamente sull'emisfero sinistro quando hanno

raggiunto la dignità di rappresentazioni simboliche; ma se questo grado di evoluzione non hanno raggiunto, sono governati da centri simmetrici centrali e periferici con una prevalenza unilaterale. Il grado di evoluzione raggiunto da queste sfere rappresentative legato ad attitudini e valori personali e quindi variabile, sta a dar ragione della contingenza di tali sintomatologie nelle lesioni dei lobi parietali. Questo carattere se vale per le lesioni delle aree anteriori di tali lobi, vale maggiormente per quelle delle lesioni corticali posteriori sulle quali si vengono disponendo centri simbolici visivi della più alta importanza, aree queste che, come insegna la morfologia, sono molto più instabili delle anteriori e quindi più contingenti di queste non solo funzionalmente ma anche morfologicamente.

Da queste brevi osservazioni in ordine alla semiologia dei lobi parietali si possono trarre le seguenti conclusioni:

1° Una lesione a destra, in soggetto di media cultura, limitata al terzo inferiore del g. parietalis ascendens e del g. supra-marginalis, si manifesta clinicamente con mono-anestesia brachiale sinistra del senso tattile e del senso di posizione.

2° L'*astereognosia* si manifesta costantemente per lesione circoscritta ai piedi della prima e seconda (giro sopra-marginale) circonvoluzione parietale sinistra.

3° L'aprassia ideo motoria (del Liepmann) che fu messa in relazione con lesioni del g. sopra-marginale sinistro, non risulta in relazione con lesioni del g. sopra-marginale destro.

4° Tanto l'*astereognosia* quanto l'*aprassia ideomotoria* in quanto rappresentano fenomenologie di deficienze funzionali nelle sfere rappresentative *tattili* e *cinetiche,* sono in rapporto con un unilateralismo funzionale cerebrale (emisfero sinistro) e periferico (destrismo). Questo unilateralismo funzionale, tende a rendersi completo in quei soggetti nei quali la cultura e speciali attitudini personali sono riescite ad elevare le rappresentazioni tattili e cinetiche al grado di rappresentazioni simboliche.

5° La semiologia delle lesioni dei lobi parietali è contingente in quanto è subordinata non solo all'estensione e profondità delle lesioni su detti lobi, bensì anche alle speciali attitudini personali e quindi all'evoluzione dei particolari meccanismi fasico-simbolici mediante i quali si è venuta formando la cultura.

LETTERATURA.

1. Giannuli F. *Sintomatologia del lobo parietale. Ptosi corticale.* Riv. Sperim. di Freniatria, vol. XL, fasc. III, 191 H.
2. Mingazzini G. *Neue-klin. und anatomo-pathol. Studien.* Archiv. f. Psych., Bd. 47, H. 3.
2-*bis.* Charcot et Pitrez. Revue de méd., 1883, S. 653.
3. Pitres et Verger. Archiv. général. de méd., CLXXXVI, 1900, S. 675.
4. Lisso. *Dissertation.* Berlin, 1883.

5. DANA. New-York Med. Rec., XLIII, 1893, S. 578.
6. REDLICH. Wiener klin. Woch., 1894, S. 514.
7. HOFFMANN. Deutsch. Archiv. f. klin. Med., XXXV, 1884, S. 529 u. XXXVI, S. 130.
8. MONAKOW. Gehirnpathologie, 2 Aufl., 1905.
9. GRÜNBAUM e SHERRINGTON. Royal Society, 1901, 21 nov.
10. EDINGER. Virchow's Archiv, LXXXIX.
11. ROUSSY. Thèse de Paris, 1901.
12. HENSCHEN. Klin. u. Anat. Beiträg z. Pathol. d. Chirurg., 1890.
13. YONG. *Les voies centrales de la sensibilité.* Thèse de Paris, 1899.
14. BRANWELL. Edinburg med. Journ., 1878.
15. WICHURA. Inaug. Diss. Berlin, 1888.
16. HORSLEY. Brit. med. Journ., XL, 1886, S. 691.
17. STARR e MAC BURNEY. Brain, 1891, S. 284.
18. CRAY. Brain, 1892, S. 443.
19. THOMAS. Brit. med. Journ., 1899, S. 401.
20. RAMSON. Brain, V, 1892, S. 434.
21 LAYCOCK. Brain, XIV, 1892, S. 605.
22. SCHÜLLER. Neurol Centr., 1903, S. 949.
23. KLIEN. Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk., 1904, S. 328.
24. BONNHOEFFER. Ibid., 1904, S. 55.
25. MUSKENS. Neurolog. Centr., 1912, S. 946, n. 15.
26. STRÄUSSLER. Monatsch. f. Psych. u. Nevrol., XXIII, Heft 5, S. 381.
27. LÖWI. Prager med. Woch., XXX, 1905, n. 2-3.
28. GOLDSTEIN. Neurol. Centr., 1909, n. 3.
29. BALINT. Zeitschr. f. klin. Med., LXVII, S. 10.
30. GERHARD. Deutsch. Archiv. f. klin. Mediz., XCVIII, 1909, S. 15.
31. NIESSL v. MAYENDORF. Klinische Beobacht, ecc. Montatsschr. f. Psych. u. Neurol., XLIV, 1918, H. 5.
32. LHERMITTE. Semaine médicale, 1909, 16 juni.
33. CALLIGARIS. Riv. di Pat. Nerv. e Ment., 1910, p. 402.
34. v. MONAKOW e v. VALKENBURG. Cit. nel lavoro del MUSKENS del 1912.
35. MILLS. *The loc. of brain tumores, etc.* Philad. med. Journ., 1901.
36. OPPENHEIM. Diag. der Gehirn. Mitteilung a. d. Grenz. der Mediz. and Chir., 1900.
37. MINGAZZINI G. *Tumori del lobo parietale.* Riv. sper. di Fren., 1898.
38. HENSCHEN. Loc. cit. e N.
39. GRISSON u. SÄNGER. Gehirncyste. Neur. Zentralbl., 1898.
40. DEJÉRINE et LONG. *Loc. de la lésion dans l'hémianesthésie dite capsulaire.* Soc. Biol., 1898.
41. VILLARET et MAYSTRE. *L'astéréognosie, reliquat des blessures graves du lobe pariétal.* Presse méd., 1916, n. 11.
42. DERCUM et SPILLER. *Chron. Hemianest. etc.* Amer. Neurol. Assoc., 1901.
43. MONAKOW. *Optische Zentren und Bahnen, cortic. Hemianopsie und Alexies.* Archiv. f. Psych., 1891-1892.
44. STARR e MACCOSH. *Grontr. to the loc. of the Musc. Sense.* Amer. Journ. Med. Soc., 1894.
45. BRUNS. *Zwei Fälle von Hirntumor.* W. Centralbl., n. 17-18.
46. BIANCHI. *La sindrome parietale.* Ann. di Neurol., XXVIII, fasc. III-IV.
47. VENDEL. *Chirurg. der Hirntumoren der Parietallap.* Zeitschr. f. Psych., LXXI, Heft. 6.
48. SERGI S. Atti della Soc. Romana di Antropologia, vol. XIV, fasc. I.
49. LIEPMANN. *Das Kranheitzbild der apraxie.* Monatschr. f. Psych., Bd.. VIII, 1900.
50. KROLL. *Ueber die Lokalic. der Apr.* Monat. z. Psych., Bd. 25. — *Beiträge zum Studium der Apraxies.* Zeitschr. f. d. ges. Neurol a. Psych., Bd. II, 1910.
51. KLEIST. *Der gang. u. d. gegenn. Stand. der Apraxieforschung.* Erz. d. Neurol., 1911.
52. HARTMANN. *Der Einflusse des Stirnhirns auf den Bewegunsablauf.* Kongress. f. innere Medizin, München, 1906. — *Die Pathologie der Bewegungs.* Z. f. Heilkunde, 1902.
53. MINGAZZINI e CIARLA. Citato nel *Trattato Anatomia clinica dei centri nervosi.* Unione Editr. Torinese. Torino, 1913.

II.

MANICOMIO PROVINCIALE DI ROMA
Direttore: Prof. AUGUSTO GIANNELLI

La sindrome talamica.

Contributo clinico ed anatomo-patologico.

Prof. FAUSTO COSTANTINI

Dal giorno (1906) in cui Dejerine e Roussy fissarono gli attributi fenomenologici, fisiopatologici ed anatomopatologici della « sindrome talamica », meglio precisati poi nella monografia di Roussy comparsa l'anno successivo, numerosi casi sono stati osservati e pubblicati, dimodochè la nuova sindrome ha potuto prendere il suo posto nella nosologia nervosa.

Occorre per altro ricordare che non tutti gli osservatori successivi hanno sempre rilevato tutti i sintomi o gli stessi sintomi descritti da Dejerine e Roussy, come non tutti gli autori sono d'accordo sulla interpretazione patogenetica dei medesimi e sulla opportunità di usare la denominazione già proposta da Thomas e Chiray e da quelli adottata, e di restringere gli aggruppamenti sintomatici alle due forme da essi stabilite (sindrome talamica pura e sindrome talamica mista). E se in un primo tempo ogni altra distinzione ha recisamente negato Roussy al di fuori delle due da Dejerine e da lui stabilite, le nuove conoscenze intorno alla fisiopatologia del corpo striato lo hanno indotto a modificare i primitivi concetti circa la patogenesi di alcuni disturbi motori di detta sindrome facenti parte (movimenti coreoatetosici già da lui attribuiti a lesione della capsula interna e ora riferiti a lesione del nucleo lenticolare) e a differenziare quindi tre sindromi talamiche: la sindrome talamica pura, la talamo-capsulare e la talamo-striata.

D'altronde sembrava a molti naturale pensare che una grossa massa nervosa come il talamo ottico non potesse considerarsi come una unità anatomica e fisiologica ma si dovesse ritenere costituita come da più parti con attributi funzionali differenti e che quindi a lesioni diversamente localizzate del medesimo dovessero corrispondere sindromi diverse.

Ma, prescindendo anche da tale considerazione che riflette più che altro un presupposto teorico poichè le nostre conoscenze sulla fisiologia del talamo ottico sono quanto mai incomplete, l'esperienza ha dimostrato che le lesioni talamiche le quali si traducono con una sindrome clinica sono assai raramente localizzate al talamo, ma si estendono per lo più a parti circostanti onde gli aggruppamenti sintomatici non sono sempre gli stessi.

Data la oscurità che regna tuttora sulla fisiopatologia del talamo e la incostanza e diversità dei sintomi nelle lesioni del medesimo, non dovrà sembrare opera oziosa quella di riferire nuovi casi i quali dovranno considerarsi

tanto più importanti quanto meglio saranno stati studiati in vita e quanto più al tavolo anatomico si saranno riscontrate lesioni limitate al solo talamo ottico.

R. F., di anni 52, da Veroli, contadina, Ammessa al Manicomio di Roma il 28 settembre 1916.

Anamnesi. — Dal modulo informativo redatto dal sanitario di Veroli all'epoca dell'internamento risultano le seguenti notizie anamnestiche:

Non risulta ereditarietà neuropsicopatica. Nata a termine, da parto regolare, ha avuto allattamento materno, sviluppo fisico e mentale regolare. Mestruata a 15 anni; le mestruazioni si sono succedute sempre regolarmente e sono scomparse solo da due mesi. Maritata a 22 anni ha avuto due figli che sono ambedue al fronte; nessun aborto. È rimasta vedova già da alcuni anni ed il marito non ha mai avuto malattie celtiche. Non ha mai abusato di bevande alcooliche. È stata sempre bene. Di carattere tranquillo, indefessa lavoratrice dei campi, amante della famiglia, religiosa.

Da alcuni mesi non attende più alle sue occupazioni; è divenuta triste, smaniosa; vaga per la campagna, dice di essere stata presa e portata all'inferno; non riposa e due volte si è gettata in un pozzo, dove non è affogata perchè vi era poca acqua.

Status. (29 sett. 1916). — Condizioni generali di nutrizione mediocri. Polso regolare. Negativo l'esame degli organi interni. Urine non contenenti albumina o zucchero. Nulla a carico della motilità dei bulbi oculari, della faccia, della lingua, degli arti superiori ed inferiori. Esistenti e regolari i riflessi, sia superficiali che profondi. Pupille uguali, reagenti alla luce ed all'accomodazione. Bene conservate le varie specie di sensibilità superficiali e profonde ed il senso stereognostico. Nulla a carico dei sensi specifici.

Dal lato psichico è da rilevare uno stato depressivo con crisi ansiose, idee deliranti di dannazione, nonchè ipocondriache in rapporto con disturbi della cenestesi; qualche allucinazione uditiva a carattere imperativo, propositi suicidi. Confessa anzi di essersi due volte gettata in un pozzo, perchè una voce glielo comandava, ma ambedue le volte si è salvata perchè nel pozzo era poca acqua.

La coscienza è lucida ed integra; l'orientamento è sufficiente. Esiste un modico rallentamento nei processi psicologici elementari con fenomeni di arresto psicologico; ma non si notano veri sintomi mentali deficitari.

La malata rimane ricoverata per sette anni al manicomio, durante i quali la sindrome mentale rimane presso a poco invariata; solo si vanno attenuando e diradando le crisi ansiose ed anche il colorito emozionale si va impallidendo.

Il 22 febbraio 1923, stando l'inferma seduta, viene nel pomeriggio colpita da un *ictus*, onde cade in terra e vomita. ma non perde la coscienza.

Status. (23 febbraio 1923). — Coscienza abbastanza lucida. La paziente si lamenta di cefalea ed è leggermente ansiosa.

Bulbi oculari animati da un lento movimento di lateralità; a tratti lievi scosse nistagmiformi. Plica naso-labiale sinistra spianata; angolo orale sinistro leggermente abbassato. Nell'atto di mostrare i denti, la metà sinistra della faccia si muove meno della destra. La paresi del facciale sinistro persiste quando la paziente atteggia il viso al riso od al pianto, nè si attenua durante i medesimi.

La lingua protrusa devia leggermente a sinistra. Nuca contratta e leggermente dolente. Kernig manifesto.

Modico aumento di resistenza nei movimenti degli arti di sinistra. Movimenti attivi dello stesso lato sensibilmente ridotti di ampiezza e stentati, più nell'arto superiore che nell'inferiore. Movimenti passivi ed attivi degli arti di destra normali.

Nè a sinistra nè a destra si rilevano disordini atassici di sorta nelle consuete prove. Forza muscolare al dinamometro: d = 15, s = 5.

Riflessi. Periostei e tendinei degli arti superiori vivaci da ambedue i lati, ma un poco più a sinistra. Rotulei vivacissimi con trepidazione epilettoide degli arti. Achillei anch'essi vivaci. A sinistra clono del piede. Alluce plantare da ambedue i lati: non si rileva nemmeno il fenomeno di Oppenheim. Epimeso- ed ipogastrici aboliti a sinistra, vivaci a destra. A sinistra scomparso anche il riflesso corneale. Pupille molto ristrette, ma reagenti alla luce.

Sensibilità. In tutta la metà sinistra del corpo gli stimoli tattili sono percepiti debolmente e vengono molto imprecisamente localizzati. Anche la sensibilità agli stimoli dolorifici e termici (caldo e freddo) è manifestamente indebolita. Abolito completamente, sempre a sinistra, il senso di attitudine segmentaria e stereognostico, come pure la vibrosensibilità. Subbietivamente l'inferma non avverte dolori o parestesie di sorta.

Sensi specifici. L'acuità visiva non è diminuita; non esiste emianopsia. Anche l'acuità uditiva è ben mantenuta sia a sinistra che a destra. Non si rilevano disordini a carico del gusto e dell'olfatto.

Non esiste riso o pianto spastico.

Puntura lombare. Fuoriesce liquido emorragico a zampillo, il quale, raccolto in tre provette diverse, non dimostra differenze.

Reazione di Wassermann negativa. Reazione del mastice parimente negativa. Anche la prova di Nonne-Apelt (1ª fase) è negativa.

Status. (27 febbr. 1923). — La paziente si lamenta sempre di cefalea. Fenomeni neurologici obbiettivi invariati. La puntura lombare dimostra sempre liquido emorragico.

Status. (5 marzo 1923). Diminuita la contrattura della nuca; scomparsa la dolenzia della medesima. Attenuato anche il fenomeno di Kernig. Attenuata la paresi degli arti di sinistra. Non fenomeni atassici o coreoatetosici. Persistono i disturbi delle sensibilità superficiali e profonde.

Status. (25 marzo 1923). — Quasi scomparsa la paresi del facciale inferiore di sinistra e degli arti del medesimo lato. Riflessi profondi tutti vivaci. Non Babinski. Molto più attenuata anche la emiipoestesia tattile, dolorifica e termica sinistra; attenuato anche il disturbo delle sensibilità profonde e del senso stereognostico. Nessun disturbo della sensibilità subbiettiva.

Status. (20 aprile 1923). — Dei disturbi della motilità non permane che un lieve aumento di resistenza nei movimenti passivi degli arti di sinistra con facile esauribilità muscolare. Scomparso ogni disturbo delle sensibilità superficiali e profonde e del senso stereognostico. La paziente non si è mai lamentata di dolori o parestesie.

Status. (15 ottobre 1923). — Nessuna traccia di paresi. Nessun disturbo delle sensibilità.

Nel settembre 1924 la paziente viene incolta da sintomi di grave enterocolite, per la quale soccombe il 12 ottobre successivo.

Autopsia. — Nulla a carico delle ossa craniche e della dura madre. Peso dell'encefalo gr. 1140. Numerose placche ateromasiche delle grosse arterie della base. Meningi molli non ispessite, nè opacate; si distaccano con facilità senza produrre decorticazioni.

In un taglio frontale praticato al livello del *genu corporis callosi* nulla si nota di anormale.

In un taglio frontale passante attraverso l'estremità anteriore del solco di Rolando parimente nulla si riscontra di anormale.

In un taglio frontale praticato al livello della *commissura media,* in corrispondenza del talamo destro si osserva un focolaio ocraceo (emorragico), il quale dallo strato reticolato, che rimane integro, si dirige verso l'interno ed in basso fino a comunicare col terzo ventricolo, distruggendo pressochè completamente la porzione ventrale del talamo (v. fig. 1). Detto focolaio è limitato strettamente al talamo. Integre sono la capsula interna con il nucleo lenticolare, le regioni ipotalmica e peduncolare.

Detto focolaio anteriormente non oltrepassa l'unione del terzo anteriore col terzo medio del talamo, mentre posteriormente, pur rimanendo sempre limitato alla parte ventrale del talamo, lo percorre in tutta la sua lunghezza

andandosi però sempre più restringendo alla parte mediale e lasciando integra la parte laterale del talamo, come si può vedere in un altro taglio praticato più indietro, subito al davanti della *commissura posterior*. In questo taglio si scorge ancora il focolaio emorragico, ma esso è limitato alla parte più interna del talamo e comunicante sempre con la cavità del 3° ventricolo, mentre i due terzi più esterni del talamo sono intatti (v. fig. 2).

Integri appaiono il *pulvinar*, la regione peduncolare e i due corpi genicolati.

In un taglio praticato immediatamente al di dietro dell'estremità posteriore del talamo non si scorge nulla di anormale.

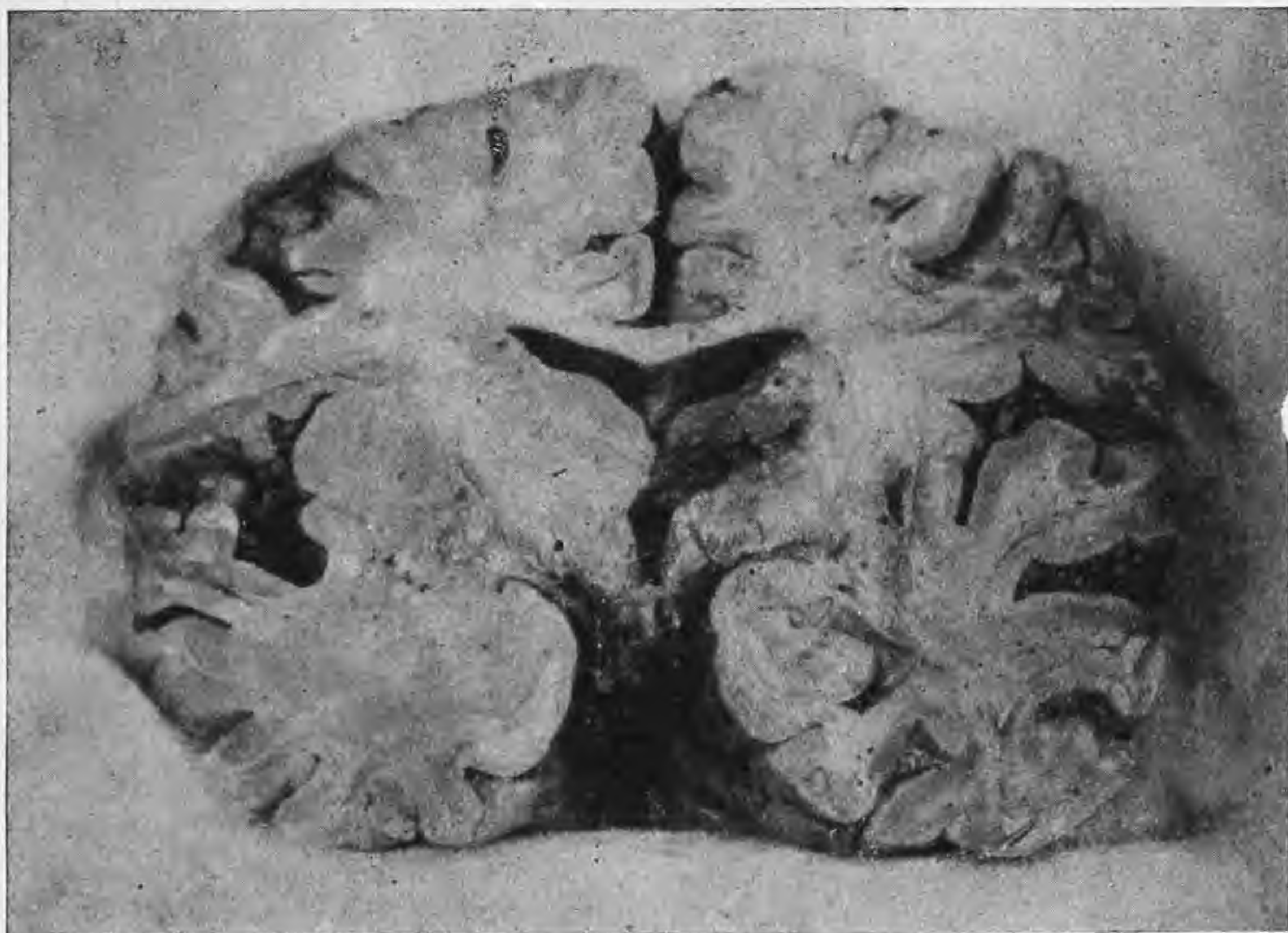



Fig. 1.

Epicrisi. — Prima di rilevare le particolarità che il caso presenta parmi utile ricordare per sommi capi quanto intorno alla sindrome talamica scrissero Dejerine e Roussy e di quanto le nostre conoscenze su tale argomento si sono accresciute da quel giorno ad oggi.

Alla sindrome talamica corrispondono, secondo Roussy, i seguenti attributi clinici:

1) Emianestesia persistente a carattere organico, più o meno accentuata per le sensibilità superficiali (tatto, dolore, temperatura), ma in ogni caso molto pronunciata per le sensibilità profonde.

2) Emiplegia leggera, abitualmente senza contrattura e rapidamente regressiva.

3) Emiatassia lieve ed astereognosi più o meno completa.

4) Dolori vivi dal lato emiplegico, parossistici, spesso intollerabili, che non cedono ad alcun trattamento analgesico.

5) Movimenti coreo-atetosici nelle membra del lato paralizzato.

Accanto a questi sintomi fondamentali stanno sintomi secondari inco-

stanti come: emianopsia, temporanea riduzione del gusto, dell'odorato e dell'udito, disturbi degli sfinteri, disturbi trofici, vasomotori e secretori.

Le osservazioni di Dejerine e Roussy sono state seguite da numerose altre, concernenti casi clinici ed anatomo-patologici o soltanto casi clinici. Tra i contributi posteriori portati alla patologia del talamo ricordiamo quelli di Roussy stesso, di Claude e Rose, Vincent, Klippel, Serguéeff e Weil, Winkler e Londen, Roque e Charlier, Merle, Haskovec, Dana, Massalongo, Long, Piazza, Panegrossi, Head e Holmes, Smith Ely Teliffe. Salés e De Céligny, Bonola, Vigouroux e Hérrisson-Laparre, Demay e Hérrisson-Laparre, Bériel, Bériel e Fauchery, Pomeroy, Rhein, Leri e Peron, Mondolesi, Christiansen, Roussy e Cornil, Lhermitte, Lhermitte e Fumet, Marie e Bouttier, Bouttier Bertrand e Marie, Giannuli, ecc.

Nei casi con reperto anatomo-patologico si tratta per lo più di rammollimenti o emorragie del talamo, in rari casi di tumore (casi di Mondolesi e di Demay e Hérrisson-Laparre) o di tubercoli solitari (casi di Pomeroy, di Leri e Peron) o di lesione di incerta natura (caso di Bouttier, Bertrand e Marie in cui si trovò un nodulo fibro-cretaceo). Christiansen ha descritto un caso di sindrome talamica ad evoluzione lenta in cui ha supposto un processo patologico affatto simile a quello del morbo di Parkinson ma localizzato al talamo. È questa però una semplice ipotesi mancante del controllo anatomico.

I casi che meglio si prestano per lo studio della sintomatologia talamica, come per quella di ogni altra regione dell'encefalo, sono naturalmente le lesioni di origine vascolare, cioè malacie ed emorragie esercitando i tumori di qualsivoglia specie e natura un'azione diffusa sull'organo cerebrale. Ma la disamina dei casi esistenti nella letteratura, nei quali a una sindrome talamica in vita fece riscontro al tavolo anatomico un focolaio malacico o emorragico del talamo ottico, dimostra che la lesione si limita assai raramente a questa formazione ma si estende più o meno a parti vicine. Tale fatto è cagione di dissenso tra gli autori circa l'interpretazione genetica dei sintomi, e il dissenso tocca la stessa espressione di « sindrome talamica », che non a tutti sembra bene appropriata (v. fig. 2).

Hartenberg, Roque e Charlier considerando come un fatto abituale l'estensione della lesione al segmento posteriore della capsula interna preferiscono di parlare di *sindrome talamo-capsulare posteriore*. Vincent invece denomina la sindrome talamica *sindrome sottotalamica*. D'Abundo in base a ricerche sperimentali sul talamo ottico nega al medesimo la funzione sensitiva e riporta l'origine degli elementi costituenti la sindrome talamica a lesioni di parti vicine al talamo, principalmente della capsula interna, onde propone la denominazione di *sindrome peritalamica*. Mingazzini ritiene doversi preferire l'espressione, certo più generica e meno compromettente circa l'interpretazione genetica dei sintomi, di *lesione talamica* a quella di sindrome talamica, della quale ad ogni modo si dovrebbero riconoscere più varietà secondochè venga lesa l'una o l'altra porzione, l'uno o l'altro nucleo del talamo.

In base al vario aggruppamento sintomatico, corrispondente alla diversa

sede ed estensione della lesione, Haskovec distingue le *sindromi talamiche sensitive*, le *sensitivo-motorie*, le *sensitivo-sensoriali e motorie*.

Roussy per altro resta fermo nella denominazione da Thomas e Chiray proposta e da lui e da Dejerine adottata, e rigetta ogni proposta tendente a cambiare espressione. Altrettanto fa Long, il quale ritiene che la espressione di sindrome talamo-capsulare posteriore, proposta da Hartenberg, non rappresenta che un deplorevole ritorno al passato e rinuncia alla possibilità di differenziare l'emiplegia durevole accompagnata o no da emianestesia dalla sindrome talamica nella quale vi ha un *minimum* di disturbi motori con un *maximum* di disturbi sensitivi. Allo stesso modo Long non accetta la deno-

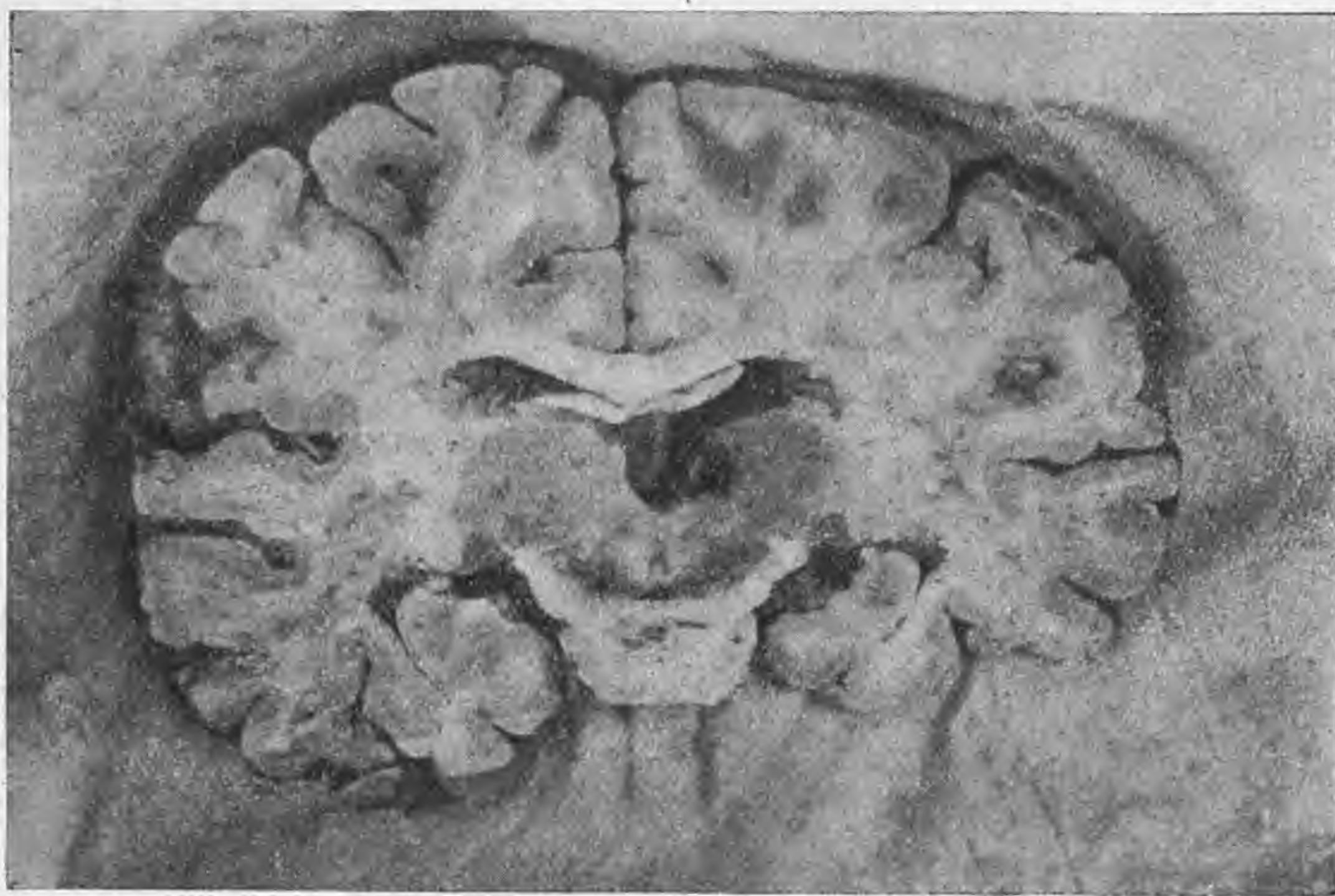



Fig. 2.

minazione di sindrome peritalamica proposta da D'Abundo perchè esistono casi di lesioni localizzate alla capsula interna senza che siano stati osservati in vita disturbi sensitivi e d'altra parte si conoscono casi di sindrome talamica nei quali sono state riscontrate distruzioni poco estese della capsula interna o mancanti del tutto come nel caso Kaiser di Roussy.

Senza dubbio ognuna delle denominazioni proposte ha le sue giustificazioni le quali potranno essere più o meno valide; ma a noi pare che una discussione intorno alla convenienza di usare l'una piuttosto che l'altra sia oziosa. Parlare di sindrome talamica, di sindrome talamo-capsulare posteriore, di sindrome peritalamica o sottotalamica, di lesione talamica può essere indifferente. Il nome conta poco: tutto sta ad intendersi su quello che si vuole significare con una di tali denominazioni, qualunque sia quella che si voglia accettare. Se si ammette che con tali denominazioni si vuole sempre significare la sindrome indicata e descritta da Dejerine e Roussy, prescindendo da qualsiasi interpretazione genetica dei sintomi, sulla quale i pareri possono anche rimanere discordi, ogni espressione può essere buona e allora, per non creare possibili confusioni, tanto vale lasciare la denominazione più

usata e meglio conosciuta già proposta da Thomas e Chiray ed adottata da Dejerine e Roussy.

Se la sindrome talamica è costituita da sintomi diversi, è pur vero che il massimo valore clinico spetta ai disturbi sensitivi sia obbiettivi che subbiettivi, dipendenti i primi da una interruzione delle vie sensitive che, secondo la maggior parte degli autori, mettono capo ai nuclei ventrali del talamo, i secondi da una irritazione delle vie medesime (Roussy, Mingazzini, ecc.).

Non era sfuggito a Dejerine e Roussy il fatto che in alcuni casi il dolore può essere provocato da un leggero stimolo, come un semplice toccamento, una lieve pressione, una lieve puntura, il contatto con un oggetto freddo o caldo; in tali casi ad un'anestesia o ipoestesia superficiale è sostituita una vera iperestesia. Questa possibilità è stata confermata da altri osservatori e Marie e Bouttier hanno notato che specialmente la iperestesia dolorosa al freddo è quella che più spesso si osserva e alla medesima attribuiscono un grande valore clinico, specie nelle sindromi talamiche fruste.

Nella sua dottrina sulla funzione sensitiva talamica Head spiega tale iperestesia agli stimoli non già con una irritazione esercitata dalla lesione sulle vie sensitive, ma come una *iper-reazione* o *risposta eccessiva* determinata dalla liberazione funzionale « dell'organo essenziale del talamo », corrispondente al nucleo mediale, ovverosia dalla perdita dei rapporti di detto organo col nucleo esterno talamico e quindi con la corteccia cerebrale che normalmente esercita per mezzo di questo nucleo sull'organo essenziale un'azione frenatrice o di controllo.

Tale perdita, sempre secondo Head, è anatomicamente riferibile alla lesione del nucleo esterno del talamo e quindi alla distruzione delle fibre cortico-talamiche deputate a trasmettere al talamo l'azione moderatrice e inibitrice della corteccia. In base alla sua dottrina Head ritiene anzi che la caratteristica delle lesioni del talamo (nucleo esterno) non consisterebbe tanto in un difetto sensitivo quanto in tali iper-reazioni.

Per quanto geniale e seducente possa sembrare la dottrina di Head, essa tuttavia mal si concilia col fatto che la iperestesia dolorosa non viene notata che in una parte, e nella minor parte, dei casi di sindrome talamica determinata da lesioni interessanti il nucleo esterno del talamo, laddove l'anestesia è rilevabile nella quasi totalità dei casi. Questa considerazione se può lasciarci dubbiosi sulla interpretazione data da Head alla genesi della iperestesia dolorosa nelle lesioni talamiche non diminuisce però affatto l'importanza diagnostica della medesima.

Se i disturbi obbiettivi e subbiettivi della sensibilità fanno parte integrante della sindrome talamica e ne costituiscono anzi l'elemento più caratteristico ed importante, è pur vero però che gli uni e gli altri non vanno sempre congiunti, non sono costanti e gli obbiettivi non sempre rivestono i caratteri ad essi assegnati da Dejerine e Roussy potendo subire dissociazioni disparate.

Si conoscono dei casi nei quali in presenza di manifesti disturbi obbiettivi della sensibilità mancarono totalmente dolori e parestesie (caso Hudry di

Roussy, casi di Lhermitte e Fumet, di Panegrossi, ecc.), o questi furono insignificanti (caso di Salés e De Céligny), o lievi e transitori (caso Thalman di Roussy).

In altri casi invece esistevano dolori e parestesie, mentre mancavano totalmente disturbi sensitivi obbiettivi; tale è un caso degli stessi Lhermitte e Fumet ed un altro, molto tipico, con reperto anatomo-patologico di Bouttier, Bertrand e Marie.

Allo stesso modo si è visto che i disturbi obbiettivi delle sensibilità superficiali e profonde possono raggrupparsi in modo assai diverso e nello stesso tempo accompagnarsi o no a disturbi subbiettivi in modo da risultarne dal punto di vista sensitivo, sindromi differenti.

Su questo punto molto insistono Marie e Bouttier, i quali, riferendosi sempre ai disordini sensitivi, distinguono le *sindromi talamiche globali,* corrispondenti alla forma classica descritta da Dejerine e Roussy, e le *sindromi talamiche dissociate,* nelle quali la caratteristica è rappresentata dalla dissociazione dei disturbi sensitivi obbiettivi. Così disturbi delle sensibilità superficiali possono esistere nella completa assenza di ogni disturbo stereognostico e delle sensibilità profonde; viceversa le sensibilità superficiali possono essere poco o punto alterate laddove gravemente lese sono le profonde e la stereognosi; le varie specie della sensibilità superficiale possono essere esse stesse dissociate e via dicendo. Si possono quindi, secondo Marie e Bouttier, avere tipi diversi di sindromi talamiche dissociate. Essi affermano pure che per quanto concerne i disordini sensitivi obbiettivi la sindrome talamica non possiede alcuna individualità e che, in armonia con quanto aveva già messo in evidenza M. Piéron, non possono stabilirsi differenze tra sindrome sensitiva corticale e sindrome sensitiva talamica e per la diagnosi differenziale tra le due occorre far tesoro dei segni nevrologici concomitanti: segno di grave presunzione in favore di una lesione talamica sono i dolori, ma questi mancano talora anche nelle lesioni talamiche più autentiche.

Marie e Bouttier ricordando anche la dottrina di Head, il quale discrimina la *sensibilità protopatica* (corrispondente alle sensibilità elementari) che richiederebbe soltanto l'attività del talamo, e la *epicritica,* più evoluta, la quale esigerebbe l'intervento dell'attività corticale, affermano che se la distinzione di Head è accettabile dal punto di vista dottrinario e filosofico, non corrisponde però ai dati della esperienza clinica. Essi negano anche ogni valore pratico alla variabilità delle risposte, alla quale Head attribuisce una notevole importanza clinica nelle lesioni corticali, poichè essa può osservarsi allo stesso modo anche in lesioni cerebrali aventi una diversa sede.

Comunque sia i disturbi sensitivi, subbiettivi ed obbiettivi, riuniti o variamente dissociati, costituiscono il segno principale con il quale una lesione della parte posteriore del talamo si traduce clinicamente. Da alcuni casi esistenti nella letteratura sembrerebbe tuttavia che potesse esistere una lesione distruttiva di tal parte senza l'esistenza di ogni disturbo della sensibilità. Sono da ricordare a tale proposito il caso pubblicato da Bériel e Fauchery, in cui una lesione distruttiva della parte posteriore del talamo fu compatibile in vita con l'assenza di qualsiasi disturbo della sensibilità tattile e dolo-

rifica e di dolori; e il caso di Demay e Herrisson-Laparre in cui un tumore del talamo ottico non si manifestò con alcuno dei segni costituenti la sindrome talamica. Qualche altra volta invece una lesione del talamo, anche grave, ha dato luogo a disturbi sensitivi solo molto tardivamente; tale è il caso comunicato da Leri e Peron alla società neurologica di Parigi, in cui un grosso tubercolo distruggente tutto il talamo sinistro aveva potuto esistere senza tradursi fin verso gli ultimi giorni con alcun disturbo obbiettivo o subbiettivo della sensibilità e senza altri segni di lesione talamica.

Difficile è la spiegazione di tali casi, invero affatto eccezionali, ma è da presumere, come crede Senise, che non sempre sia stato compiuto l'esame completo della sensibilità. Il caso di Bériel e Fauchery si presta facilmente a una tale induzione perchè i due osservatori parlano solo di sensibilità al contatto e alle punture e di dolori, ma tacciono completamente della sensibilità termica e delle sensibilità profonde, che sono le più spesso e più gravemente lese nella sindrome talamica. Ad ogni modo se si ammette, come vogliono alcuni autori, che non tutte le fibre sensitive mettono capo ai nuclei ventrali del talamo, ma che un contingente più o meno cospicuo delle medesime passi per la capsula interna (Monakow) e per il nucleo lenticolare (Mingazzini), la spiegazione potrebbe trovarsi in un compenso da parte di queste vie rimaste integre.

Oltre ai disturbi sensitivi fanno talora parte della sindrome talamica anche disturbi sensoriali, visivi, uditivi, olfattivi e gustativi sotto forma rispettivamente di emianopsia laterale omonima (quando la lesione si estende al *pulvinar* o al corpo genicolato esterno o interrompe le radiazioni ottiche di Gratiolet), e di riduzione dell'udito, dell'olfatto e del gusto.

Tipico è il caso riferito da Hughlings Jakson nel 1875 (quindi 29 anni prima che Thomas e Chiray parlassero di sindrome talamica) nel quale erano esistiti in vita emianopsia laterale omonima sinistra insieme con indebolimento dell'udito, dell'olfatto e del gusto dello stesso lato oltre a paresi e grave diminuzione della sensibilità tattile e l'autopsia dimostrò un rammollimento limitato alla metà posteriore del talamo destro.

Qualche volta, analogamente a quanto talora avviene per le sensibilità generali superficiali, si può osservare iperestesia degli organi specifici. Tale è il caso di Merle in cui, oltre ad ipoacusia esisteva iper-reazione acustica; e per il gusto un caso simile ha pubblicato Schilder.

Nelle lesioni talamiche l'emianopsia, quando esiste, è permanente, mentre i disturbi degli altri sensi sogliono essere temporanei (Roussy), manifestandosi solo nei primi mesi di malattia per poi scomparire. Ma anche tale regola ha le sue eccezioni, perchè nel caso sopra citato di Merle, i disturbi uditivi furono permanenti.

Abbiamo innanzi ricordato che della sindrome talamica descritta da Dejerine e Roussy, oltre i disturbi subbiettivi ed obbiettivi delle sensibilità generali e specifiche, fanno parte anche disturbi motori sotto forma di emiplegia leggera, abitualmente senza contrattura e rapidamente regressiva, emiatassia lieve e movimenti coreo-atetosici.

Ma come le osservazioni successive hanno dimostrato che i disturbi sensitivi non sono assolutamente costanti nelle lesioni talamiche potendo man-

care in modo parziale e, a quel che sembra, anche totale, così hanno pure dimostrato che i disturbi motori possono fare minore o maggiore difetto e possono perfino mancare completamente insieme con i primi, come in alcuni casi innanzi ricordati.

La emiplegia viene dagli autori riferita a una lesione parziale delle fibre motorie decorrenti nel segmento posteriore della capsula interna; la sua gravità è perciò proporzionata alla estensione della lesione delle fibre medesime, di modo che dai casi con emiplegia lieve e transitoria, senza contrattura e senza il segno di Babinski (sindrome talamica pura di Roussy) si passa a quelli con emiplegia grave, permanente, con contrattura e segno di Babinski (sindrome talamica mista di Roussy).

La atassia invece secondo Dejerine e Egger, ai quali si associa anche Roussy, è una conseguenza dei disturbi della sensibilità e in particolar modo della sensibilità profonda.

Ma la dottrina di detti autori non viene da tutti i casi confermata. Così in un caso di lesione talamica a evoluzione regressiva pubblicato da Lhermitte, i disturbi della sensibilità scomparvero totalmente dopo pochi giorni, mentre l'atassia, sebbene migliorata, permaneva ancora dopo alcuni mesi. Sembrerebbe quindi che nelle lesioni talamiche disturbi della coordinazione motoria e disturbi delle sensibilità profonde possano esistere come fenomeni tra loro indipendenti.

Molto più discussa, almeno fino a pochi anni addietro, è stata la genesi dei movimenti coreo-atetosici. Mentre Hammond, Gowers, Nothnagel e Galvagni, ai quali si è aggiunto poi anche Monakow, attribuiscono al talamo una parte preponderante od esclusiva nella origine dei disturbi motori irritativi post-emiplegici, quali la corea e l'atetosi, Charcot e Raymond collocano la causa dei medesimi in una lesione della capsula interna, e Kahler e Pick in una alterazione del fascio piramidale in un punto qualsiasi del suo decorso. Abadie parla di un vero e proprio fascio dell'emicorea situato tra i due terzi anteriori e il terzo posteriore della capsula interna.

Piazza riferisce l'atetosi da lui osservata in una malata affetta da lesione talamica, alla lesione della metà anteriore del talamo e più precisamente del nucleo mediale.

Roussy, il quale in un primo tempo aveva accettato la dottrina di Kahler e Pick, dopo gli studi sulla fisiopatologia del corpo striato, compiuti specialmente da Cecilia e Oscar Vogt e Ramsay Hunt, quelli di Wilson sulla degenerazione lenticolare progressiva e quelli di Marie e Lhermitte sull'anatomia patologica della corea di Huntington, riferisce i movimenti coreo-atetosici della sindrome talamica ed altri disturbi motori del tipo estrapiramidale da lui e da Cornil osservati in due malati che presentavano detta sindrome (*sintonia di automatismo,* consistente in ipotonia allo stato di riposo nel lato affetto trasformantesi in ipertonia nei movimenti automatici come la deambulazione, e *ipertonia funzionale* caratterizzata dal fatto che allorchè si comanda al malato di rilasciare i suoi muscoli si nota una ipertonia funzionale che impedisce il rilasciamento stesso), a lesione del corpo striato. Pertanto

Roussy e Cornil ritengono che alla sindrome talamica pura e alla talamo-capsulare vada aggiunta una terza, la talamo-striata.

Tra i sintomi osservati e descritti nelle lesioni talamiche vanno anche ricordate le paralisi mimiche. Dei disturbi mimico-riflessi si sono occupati in special modo Nothnagel, Bechterew, Brissaud e Mingazzini. Questi autori ammettono che nel talamo ottico abbia la sua sede il centro coordinatore dei movimenti mimici (che Kirchoff localizza più precisamente nel nucleo mediale) e che ad una distruzione del medesimo sia dovuta la paralisi mimica, laddove una distruzione delle vie cortico-talamiche deputate a trasmettere a detto centro gli impulsi inibitori della corteccia cerebrale, è causa di riso e pianto spastico. E la teoria di Head, innanzi ricordata, delle iper-reazioni o risposte eccessive (dovute alla liberazione funzionale dell'organo essenziale del talamo dall'azione moderatrice della corteccia), alle quali Senise vorrebbe ricondotto il fenomeno del riso e pianto spastico, non avrebbe in ciò nulla di speciale e di diverso dalla dottrina già sostenuta dai citati autori. In armonia con la medesima stanno anche i risultati delle ricerche sperimentali di D'Abundo, il quale nei cani adulti con distruzioni talamiche diffuse osservò modificazioni fisionomiche e mimiche.

Tra i casi di lesione talamica nei quali venne constatata paralisi mimica merita di essere ricordato quello di Mondolesi riflettente un glio-sarcoma dei due terzi anteriori del talamo, poichè da tale osservazione fu egli indotto ad ammettere accanto alla sindrome di Dejerine e Roussy che, conformemente al concetto già espresso da Hartenberg, vorrebbe si denominasse *sindrome talamica posteriore*, una *sindrome talamica anteriore* caratterizzata da paralisi dei movimenti mimici psico-reflessi (segno di Nothnagel-Bechterew), amiotrofia, sindrome oculare simpatico-spastica, assenza di Babinski, assenza di disturbi sensitivi, i quali costituirebbero invece il segno dominante della forma posteriore.

Se però nella letteratura esistono osservazioni di lesione talamica con disordini mimici psico-reflessi, è pur vero però che se ne conoscono altre, e sono le più numerose, nelle quali non vennero notati affatto tali disordini, onde taluni autori ritengono che siffatti fenomeni siano di natura essenzialmente psichica e non localizzabili.

Passando al caso nostro ricordiamo che la sintomatologia talamica, consecutiva ad un ictus, era in esso rappresentata da emiparesi sinistra con lieve ipertonia e senza il fenomeno di Babinski, indebolimento delle sensibilità superficiali (tatto, dolore, caldo e freddo) e completa abolizione del senso stereognostico, di attitudine segmentaria e della vibrosensibilità. La sindrome fu transitoria; già dopo un mese erano in via di regressione sia i fenomeni paretici che i disturbi sensitivi e dopo circa due mesi erano scomparsi sia gli uni che gli altri.

L'autopsia dimostrò un focolaio emorragico interessante i due terzi posteriori della porzione ventrale del talamo ottico destro e comunicante col terzo ventricolo: detto focolaio per altro, mentre nella sua parte anteriore si estendeva dallo strato reticolato alla cavità di detto ventricolo, nella sua

parte posteriore si andava sempre più restringendo alla parte mediale del talamo lasciando così sempre più libera la parte laterale del medesimo.

La sindrome che la nostra paziente presentava rientra indubbiamente nelle forme pure di Roussy, ma essa ci sembra degna di rilievo per varie ragioni.

Mancavano anzitutto atassia, movimenti coreo-atetosici, disturbi subbiettivi della sensibilità sotto forma sia di dolori che di parestesie; sintomi tutti facenti parte integrante, secondo Roussy, della sindrome talamica. Come però innanzi abbiamo veduto, l'esperienza ha dimostrato che in detta sindrome non tutti i fenomeni descritti da Roussy e da lui ritenuti come fondamentali, sono sempre presenti. Il caso nostro ne è una prova ulteriore.

La mancanza di atassia, mentre erano gravemente compromesse le sensibilità superficiali e del tutto abolite le profonde, conferma quanto abbiamo già rilevato, che i due fatti non vanno sempre necessariamente uniti.

Parimente la mancanza di movimenti coreo-atetosici depone contro la dottrina che riferisce i medesimi a una lesione del talamo e specialmente del nucleo mediale (Piazza), essendo nel nostro caso risultata la parte mediale talamica la più gravemente compromessa dal focolaio emorragico.

La durata transitoria dei disturbi delle sensibilità superficiali e profonde trova nel nostro caso la sua spiegazione nel fatto che il focolaio emorragico pur occupando con la sua parte anteriore pressochè completamente la regione ventrale del talamo, tuttavia posteriormente si andava sempre più restringendo alla parte mediale del medesimo, lasciando invece libera la parte laterale sì da far supporre che una buona porzione delle vie sensitive fosse rimasta integra. Ricordiamo che la distruzione della parte postero-esterna del nucleo laterale del talamo rappresenta, secondo Dejerine e Roussy, una condizione necessaria della sindrome talamica permanente.

Casi simili al nostro, nei quali la sindrome talamica ebbe carattere regressivo, sono stati descritti anche da altri come Lhermitte, Marie e Bouttier, ecc. Questi ultimi due autori hanno anche osservato che delle varie specie di sensibilità la termica resta più lungamente alterata ed è l'ultima a tornare alla normalità.

Questa osservazione per altro non potrebbe essere generalizzata poichè nella nostra paziente il ritorno della sensibilità avvenne in modo uguale per tutte le forme di sensibilità.

Nel nostro caso merita anche di essere rilevata la sintomatologia comparsa subito dopo l'ictus. Di essa oltre all'emiparesi, prevalente nell'arto superiore, e ai disturbi della sensibilità, facevano parte sintomi meningei, quali la contrattura e la lieve dolenzìa della nuca e il fenomeno di Kernig, ai quali può anche essere aggiunta la cefalea. Se si considera che alla puntura lombare si ottenne liquido emorragico si comprende come fosse facile pensare a una emorragia meningea, la cui sede, dati i disturbi della sensibilità, si poteva ritenere fosse nel lobo parietale del lato opposto. Era da riflettere però che se la vicinanza del giro frontale ascendente poteva spiegare la emiparesi, alla medesima avrebbero dovuto aggiungersi fenomeni irritativi a carattere jacksoniano, che invece mancarono completamente.

D'altro lato se si poteva pensare a una emorragia talamica con apertura del focolaio emorragico nella cavità ventricolare, era però da ricordare che i sintomi generali di una emorragia ventricolare primaria o secondaria sogliono essere molto più gravi (coma, spasmi generalizzati, convulsioni, ecc.) onde la diagnosi differenziale si presentava molto ardua. Nè in modo sicuro poteva farsi diagnosi di lesione talamica anche in seguito quando erano scomparsi i fenomeni meningei.

Non si deve dimenticare quanto innanzi è stato detto, che cioè secondo le osservazioni di Marie e Bouttier, non si possono stabilire differenze tra sindromi sensitive talamiche e sindromi sensitive corticali potendo verificarsi sia nelle affezioni della corteccia cerebrale (lobo parietale) che del talamo ottico ogni specie di associazione di disturbi obbiettivi della sensibilità: solo i dolori, quando esistono, devono indirizzarci verso una sede talamica. Ma questi nella nostra paziente mancarono completamente. E a tale mancanza si aggiungeva quella dell'atassia e dei movimenti coreo-atetosici; onde il dubbio diagnostico era quanto mai giustificato. L'autopsia dimostrò invece come sia possibile una emorragia del talamo ottico con apertura del focolaio emorragico nella cavità del terzo ventricolo con sintomi meningei, ma senza fenomeni generali gravi, e con una sindrome talamica parziale e regressiva.

Volendo sintetizzare in alcune proposizioni quanto è stato esposto fin qui, noi potremo dire che:

1) Esiste una sindrome talamica, che può definirsi *completa* ed è quella descritta da Dejerine e Roussy. Esistono pure sindromi talamiche *incomplete* o *parziali,* nelle quali non tutti i sintomi messi in rilievo dai due autori si rinvengono.

2) I sintomi più costanti ed importanti, e i soli aventi valore intrinseco, sono rappresentati dai disturbi delle sensibilità superficiali e profonde: quando esiste, ha grande importanza clinica la iperestesia a stimoli superficiali e particolarmente al freddo (Marie e Bouttier). Pari valore hanno i disturbi subbiettivi della sensibilità sotto forma di dolori spontanei; ma anche questi non sono costanti.

3) I disturbi obbiettivi della sensibilità possono essere variamente associati di modo che esistono sindromi talamiche sensitive *globali,* nelle quali sono lese tanto le sensibilità superficiali che le profonde, e sindromi sensitive *dissociate,* nelle quali su alcune forme di sensibilità sono alterate.

Una distinzione clinica tra sindromi sensitive corticali e sindromi sensitive talamiche non può essere fatta che in base ad altri sintomi concomitanti (Marie e Bouttier).

4) Come esistono sindromi talamiche che si iniziano improvvisamente dopo un *ictus* (emorragie e rammollimenti) e sindromi talamiche che si vanno svolgendo lentamente (tumori, granulomi e, secondo Christiansen, una forma anatomo-patologica simile a quella del morbo di Parkinson ma con localizzazione talamica), così esistono sindromi talamiche *permanenti* e sindromi talamiche *regressive.*

5) Quando, come nel nostro caso, una sindrome avente caratteri talamici si inizia bruscamente con un *ictus* ed è accompagnata da sintomi me-

ningei e da *liquor* emorragico, la mancanza di disturbi generali gravi (coma, spasmo generalizzato, convulsioni, ecc.) non ci autorizza a respingere l'ipotesi di una emorragia ventricolare secondaria ad emorragia del talamo ottico.

BIBLIOGRAFIA.

ABADIE. *Localisations fonctionelles de la capsule interne.* Bordeaux, 1900.

BECHTEREW. *Die Bedeutung des Sehhügels,* in Virchow's Archiv, Bd. 110, 1887. — *Rolle des Sehhügels.* Monatsschr. f. Psych. u. Neurol., Bd. 17, 1905.

BÉRIEL. *Étude anatomique d'un cas d'hémianésthésie avec lésion en foyer des parties antérieures de la couche optique.* Revue Neurol., n. 1, 1913.

BÉRIEL et FAUCHERY. *Lésion de la partie postérieure de la couche optique sans troubles de la sensibilité.* Lyon médical, 17 nov. 1912 e 25 mai 1913.

BONOLA. *Note su un caso di sindrome talamica.* Il Policlinico, Sez. medica, fasc. 1, 1915.

BOUTTIER, BERTRAND et A. P. MARIE. *Sur un cas anatomo-clinique de syndrome thalamique dissocié.* Revue Neurol., n. 12, 1922.

BRISSAUD. *Sur le rire et e pleurer spasmodique.* Leçons cliniques, 1894. Leçons sur les maladies nerveuses. Masson, 1895.

CHARCOT. *Leçons sur les localisations dans les maladies du cerveau.* Paris, 1893.

CHRISTIANSEN. *Syndrome thalamique a évolution lente et progressive.* Revue Neurol., n. 8. 1920.

CLAUDE et ROSE. *Néoplasme cérébral: début par Hémianopsie suivi* 6 *mais après par un Syndrome thalamique avec Hémiplegie.* Revue Neurol., n. 4, 1907.

D'ABUNDO. *La fisiopatologia del talamo ottico.* Rivista Ital. di Neuropat., Psich. ed Elettrot., vol. II, fasc. 3, 1910.

DANA. *The symptomatology and functions of the optic tralamus.* The Journal of the American medical Association, vol. LIII, n. 25, 1909.

DEJERINE et EGGER. *Contribution è l'étude de la physiologie pathologique da l'incoordination motrice.* Revue Neurol., n. 8, 1903.

DEJERINE et ROUSSY. *Le Syndrome Thalamique.* Revue Neurol., n. 12, 1906.

DEMAY et HÉRRISSON-LAPARRE. *Tumeur de la couche optique. Absence de syndrome thalamique.* Bull. de la Soc. clinique de Méd. mentale, a. V, n. 1, 1913; Revue Neurol., 1er Sem., n. 2, 1914.

GALVAGNI. *Del rapporto tra gli spasmi post-emiplegici e le affezioni dei talami ottici.* Rivista clinica di Bologna, 1883, n. 6.

GIANNULI. *La fisiopatologia del talamo e del corpo striato e l'Emi-iperidrosi.* Riv. Sperim. di Freniatria, fasc. I-II, vol. XLV, 1921.

GOWERS. *Cas des troubles moteurs post-hémiplégiques avec localisation dans la couche optique.* Journ. of Neurol., 1892. Manuel des maladies nerveuses, 1892.

HAMMOND. Treatise on diseases of the nervous system.

HARTEMBERG. *Le syndrome thalamique.* Presse médical, 15 Janvier 1908.

HASKOVEC. *Sur la valeur de l'hémianesthésie sensitivo-sensorielle.* Revue Neurol., n. 2, 1909. — *Beitrag zur Kenntnis der Läsionen des Thalamus opticus.* Wiener medizinische Wochenschr., nn. 36-39, 1912.

HEAD. Per i lavori di HEAD e dei suoi collaboratori vedi: BRAIN, vol. XXVIII, XXIX, XXXI, XXXXIV, XLI. The Lancet, n. 4963, 16 nov. 1918.

HUGLINGS JACKSON. *Reimpression des London Hospital Reports.* Citato da LUCIANI nella Fisiologia dell'uomo, vol. III, 2a ediz., 1905, pp. 536 e 538.

KLIPPEL, SERGUÉEFF e WEIL. Hémiplégie cérébrale avec troubles marqués de la sensibilité. Revue Neurol., n. 13, 1908.

KIRCHOFF. *Ein mimisches Centrum in med Kern des Sehhügel.* Arch. f. Psych., 1902.

LERI et PERON. *Un cas de tubercolose de la couche optique.* Revue Neurol., IIe Sem., n. 5, 1923.

LHERMITTE. *Un cas de Syndrome thalamique à evolution règressive; l'ataxie résiduelle.* Revue Neurol., 1921, p. 1256.

LHERMITTE et CUEL. *Sur un cas de Syndrome Thalamique avec attitude particulière.* Revue Neurol., 1922, p. 187.

LHERMITTE et FUMET. *Syndrome thalamique avec autopsie.* Revue Neurol., 1921, p. 1259. — *Syndrome hémialgique pur d'origine thalamique chez un lacunier.* Revue Neurol., 1921, p. 469.

LONG. *Deux observations anatomo-cliniques de Syndrome thalamique.* Revue Neurol., 1[er] Sem., n. 4, 1910.
MARIE et BOUTTIER. *L'hyperestésie douloureuse au froid dans les Syndromes thalamiques dissociés.* Revue Neuro., n. 7, 1922. — *Etudes cliniques sur les modalités des dissociations de la sensibilité dans les lésions encéphaliques.* Revue Neurol., n. 1, 1922.
MASSALONGO. *Le emiplegie dolorose e la sindrome talamica di Dejerine-Roussy.* Il Policlinico, Sez. medica, vol. XIV, fasc. 8, 1907.
MERLE. *Syndrome thalamique et troubles auditifs.* Revue NNeurol., n. 23, 1909.
MINGAZZINI. Anatomia Clinica dei Centri Nervosi, 2ª ediz., 1913.
MONDOLESI. *Intorno alla così detta sindrome talamica. Studio anatomo-clinico in un caso di tumore del talamo ottico.* Bullettino delle scienze mediche, anno 86, serie 9ª, vol. 3, 1915.
NOTHNAGEL. Traité clinique du diagnostic des maladies de l'encéphale. Edit. franç., 1885.
PANEGROSSI. *Sulla sindrome talamica.* Atti del III Congresso della Società Italiana di Neurologia, Roma, 25-27 ottobre 1911.
PIAZZA. *Contributo clinico ed anatomo-patologico allo studio delle lesioni del talamo ottico.* Riv. di Patol. nerv. e ment., vol. XIV, 1909, fasc. 10, p. 442.
PIRK e KAHLER. Prager Vierteljahrschrift, 1879.
POMEROY. *Tubercle of left thalamus.* Medical Record, n. 2191, 2 nov. 1912.
ROQUE et CHARLIER. *Syndrome thalamo-capsulaire postérieur.* La Province médicale, a. XXI, n. 37, 1908.
ROUSSY. *La couche optique.* Paris, 1907. — *Deux nouveaux cas de lésions de la couche optique suinis d'autopsie. Syndrome thalamique pure et syndrome thalamique mixte.* Revue Neurol., n. 6, 1909.
ROUSSY et CORNIL. *A propos de deux cas de syndrome thalamique. Origine striée probable de certains troubles moteurs associés: athétose, syntonie d'automatisme, hypertonie fonctionelle.* Revue Neurol., 1[er] Sem., 1921, p. 737.
SALÈS et DE CÉLIGNY. *Un cas de Syndrome thalamique.* Revue Neurol., n. 4, 1914
SCHILDER. *Ueber Störungen der Geschmacksempfindung bei Läsionen der inneren Kapsel und des Thalamus.* Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, Bd. 46, H. 6, 1913.
SENISE. *Svolgimento storico e concetto odierno della sindrome talamica.* Annali di Neurologia, anno XXXVII, fasc. I-II, 1920.
SMITH-ELY-JELIFFE. *A Case for diagnosis [specific lesion involving the thalamus?].* The Journal of Nervous and Mental Disease, vol. XLII, n. 2, 1915.
THOMAS et CHIRAY. *Sur un cas de Syndrome thalamique.* Revue Neurol., n. 10, 1904.
VIGOUROUX et HÉRISSON-LAPARRE. *Ramollissement de la couche optique chez un tabétique.* Bull. de la Soc. clinique de Méd. mentale, a. VI, n. 2, 1913.
VINCENT. *Syndrome Thalamique avec troubles Cérébelleux et Vaso-asymétrie.* Revue Neurol., n. 11, 1908.

III.

Encefalografia e Lipjodol ascendente

per i dottori M. GORTAN (radiologo) e G. SAIZ (neurologo)
primari agli Ospedali di Trieste.

L'encefalografia praticata su una cinquantina di malati ci fornì in vari casi ragguagli diagnostici pregevolissimi, ma i disturbi immediati furono spesso intensi ed alle volte tali da rendere il procedimento quasi inattuabile in soggetti molto impressionabili od irrequieti senza il largo uso di sedativi o della narcosi generale; tuttavia non avemmo mai a registrare incidenti gravissimi nè casi di morte. Più spiccio, semplice e punto dissimile da una solita puntura lombare si presentava invece il metodo di esplorazione radiologica del cervello col lipjodol ascendente (l. a.) presentato dal Sicard nella seduta della

Società neurologica di Parigi del 4 dic. 1924. Il l. a., in cui una piccola porzione di lipjodol discendente è disciolta nell'olio d'oliva, acquista col suo peso specifico di 0.99 la proprietà di salire nel liq. cef. rach. la cui densità oscilla secondo Weigelt da 1002,1 nei ventricoli, a 1007,3 nello spazio lombare. Per vagliare sia il rendimento diagnostico, sia l'entità degli accidenti immediati o lontani dovuti ai due metodi d'indagine radiologica del cervello (aria e l. a.), abbiamo fatto uno studio comparativo su nove malate provando su ciascuna prima uno, poi l'altro dei due mezzi di contrasto; in una decima malata dovemmo rinunciare per le gravi condizioni generali all'enc., dopo avervi immesso il l. a.

Diremo anzitutto poche parole circa la tecnica da noi usata. L'enc. venne eseguita quasi sempre in narcosi d'etere trattandosi di alienate irragionevoli; l'aria venne immessa nella maggior parte dei casi per via lombare sull'ammalata seduta, qualche volta anche per via sottoccipitale. Questa seconda via è più vantaggiosa perchè richiede la sottrazione di una minor quantità di liquido e costituisce quindi un intervento di minor gravità per l'ammalato; abbiamo sottratto attraverso la membrana atlantooccipitale 10 cmc. di liquor per volta che sostituimmo man mano con 10 cmc. d'aria; conviene usare per l'aspirazione una siringa di 20 cmc. perchè con la seconda e le successive aspirazioni non si ricava tosto liquor, ma esce dapprima una parte dell'aria immessa poc'anzi ed appena dopo 6 o 8 cmc. d'aria passa il liquor nella siringa che deve aver quindi una capacità aspirativa superiore ai 10 cmc. Per quanto concerne l'enc. per via lombare conviene che l'ago sia infisso bene nella linea mediana, altrimenti non si riesce a ricavare una grande quantità di liquor; in uno dei nostri casi si ottennero con una puntura fatta bene 110 cmc. di liquor; dopo tre mesi si ricavarono a stento 65 cmc. perchè l'ago non era esattamente a posto. Il liquor deve entrare con tutta facilità nella siringa d'aspirazione; in caso diverso conviene praticare una nuova puntura per collocare l'ago in una posizione migliore.

Il l. a. venne immesso per lo più per via lombare, qualche volta per via sottooccipitale previa sottrazione della stessa quantità di liquor. Non siamo mai ricorsi al metodo di Sicard modificato, come è riferito dal Rimbaud, che prelevò 5 cmc. di liquor per via lombare, li mescolò con altrettanto l. a., reiniettando poi l'emulsione.

Nei vari procedimenti tecnici ci fu di grande aiuto la valida cooperazione dei colleghi dott.ssa Ravicz e dott. Licen; quest'ultimo praticò anche tutti gli esami di laboratorio sul liquor e sui pezzi anatomici.

Le malate vennero sottoposte prima alla radioscopia in stazione eretta; poi alla radiografia in posizione supina, in proiezione frontooccipitale, laterolaterale destra, latero-laterale sinistra e per lo più anche in incidenza occipitofrontale; qualche volta si fece pure la submentovertice. Per rendere la lettura del lavoro facile e di utilità pratica ci limiteremo ad illustrare gli encefalogrammi riprodotti, accennando soltanto raramente alle altre assunzioni e trascurando i dettagli che non vennero resi con sufficiente chiarezza nelle riproduzioni.

Caso I. — Maria K., 18 anni. Idiozia con epilessia; gli accessi datano fin dalla prima infanzia e interessano ugualmente le due parti del corpo. Mestrui regolari. R. W. negativa.

21 marzo 1925. Encefalografia; si prelevano per via lombare 42 cmc. di liquor e si immette altrettanta aria. Successivamente cefalea e vomito; nel pom. 37°.3 ed un attacco epilettico; il giorno seguente benessere.

In proiezione lat.-laterale sin. (fig. 1) scorgiamo i ventricoli laterali di forma ed ampiezza normale; appena abbozzato è il terzo ventricolo (la tenue chiazza d'aria nella concavità dei ventricoli laterali); poca aria è entrata alla superficie in corrispondenza del lobo frontale e temporo-parietale; troviamo inoltre un po' d'aria alle cisterne della base.

27 marzo. Immissione di 2 cmc. di l. a. per via lombare; dopo 20 minuti si scorge alla radioscopia una chiazza nerastra nella cisterna sopra la sella. Nessun disturbo soggettivo, temp. normale.

3 aprile. Il l. a. è visibile pure nei ventricoli lat, di cui segna il polo ant. e post. Immissione di altri 4 cmc. di l. a. (dunque in tutto 6 cmc.) previa estrazione di 4 cmc. di liquor che presenta una leggera linfocitosi. Tolleranza ottima; nessun disturbo.

22 aprile. Alla scopia il l. a. contenuto nei ventricoli si sposta lentamente con i movimenti del capo.

Nella proiezione laterale il l. a. marca i punti estremi dei ventricoli laterali (fig. 2), varie goccioline sono sparse nel liquor che riempie il terzo ventricolo; chiazze di l. a. si trovano alle cisterne della base, mentre il l. a. non è penetrato affatto alla superficie degli emisferi.

Nei vari esami fatti per la ricerca di jodio nelle orine si ha sempre risultato negativo.

4 maggio. Esame di controllo del liquor; tutto normale (Nonne, Pandy, mastice, R. W.) tranne una lieve linfocitosi.

1° ottobre. Controllo Röntgen. Alla scopia si riscontra una piccola quantità di l. a. alle corna anteriori che non si sposta ai movimenti del capo. Dalle films risulta una notevole diminuzione della quantità di l. a. in rapporto all'assunzione fatta 5 mesi prima; il l. a. si trova ora quasi esclusivamente nelle corna ant. ed in piccolissima quantità nei laghi basali; alla superficie manca il l. a., come fin dall'inizio.

Riassumendo: l'enc. ci indica condizioni normali ai ventricoli laterali, alla base ed alla volta del cervello. Il l. a. ci dà l'identico reperto per il sistema ventricolare e le cisterne basali, ma non penetra affatto alla superficie dell'encefalo.

Caso II. — Maria L., 16 anni, idiozia cerebroplegica con epilessia; emiparesi spastica destra con lesione maggiore dell'arto superiore. Aspetto infantile, non ancora mestruata. R. W. negativa.

10 marzo 1925. Enc. per via lombare con immissione di 50 cmc. d'aria. Cefalea e vomito durante l'intervento; malessere il giorno successivo. In proiezione frontooccipitale (fig. 3) vediamo una considerevole dilatazione del ventricolo sin. la cui punta smussata tende verso il terzo medio della zona rolandica, cioè verso il centro del braccio; vi è pure un allargamento del corno inf. destro e tutto ciò in rapporto all'atrofia dell'emisfero cerebrale corrispondente che trova il riscontro clinico nell'emiparesi del lato opposto con maggior cointeressenza del braccio (casi analoghi sono stati pubblicati da Förster). Il ventricolo destro è moderatamente dilatato; un po' d'aria è penetrata nelle cisterne basali.

In incidenza latero-lat. destra l'aria si raccoglie per lo spostamento del capo nella posizione posteriore della cella media e particolarmente nel corno post. di sin. di cui traccia l'ampio contorno; un po' d'aria è raccolta nelle cisterne basali (fig. 4).

27 marzo. Immissione di 3 cmc. di l. a. per via lombare. Alla scopia si scorge dopo qualche minuto nella regione dorsale la colonna montante di l. a.,

lunga circa 10 cm. e larga 1 o 2 mm.; la colonna scivola lentamente e quasi serpiginosamente a pezzetti di 1-2 cm. verso l'alto, raggiunge dopo 10 minuti il sistema ventricolare e spostandosi con i movimenti del capo va a marcare i punti estremi dei ventricoli laterali. Nessun disturbo soggettivo; temperatura normale. Nel radiogramma il l. a. si presenta in forma di una fine sospensione nel corno posteriore.

Una settimana dopo (3 aprile) l'immagine radiografica è del tutto diversa; il l. a. si è ammassato in gran parte nelle due corna ant. di cui segna la diversa ampiezza (fig. 5): in minor quantità lo troviamo nel corno postero-inferiore ed in minuscole particelle pure alle cisterne basali. Dopo l'assunzione vennero immessi per via lombare altri 4 cmc. di l. a. (in tutto 7); nei 4 cmc. di liquor estratti si riscontra forte linfocitosi ed il Pandy debolmente positivo. Dopo 15 minuti il l. a. è entrato nei ventricoli; una parte è pure raccolta nei laghi basali (scopia); nessun disturbo soggettivo.

Nel radiogramma lat.-laterale destro la differenza dei due ventricoli è resa con grande evidenza (fig. 6). Il l. a. neo-immesso è andato ad ingrossare in parte quello già ammassato nelle corna anteriori; inoltre esso riempie in forma di fine goccioline (quasi come la coda di una cometa) la cella media del ventricolo sinistro, il terzo ventricolo e le cisterne basali, mentre è rimasta quasi inalterata la quantità e disposizione del l. a. nel corno post. inferiore rispetto all'assunzione precedente. Alla volta non è penetrato affatto il l. a.

In proiezione frontooccipitale fatta in decubito dorsale (fig. 7) il l. a. non va naturalmente verso la parte più alta rispetto al vertice, ma verso la parte più frontale; il ventricolo destro, che è più stretto, sembra il più alto, perchè tutto il l. a. è raccolto in uno spazio angusto; invece nel ventricolo sin., più largo, il l. a. si espande in chiazze meno dense. Spostando il capo sotto lo schermo si vede scorrere il l. a. lentamente nel cavo ventricolare e in capo a 1/2 minuto lo si trova nel punto più alto, mentre resta fisso ed immobile il l. a. raccolto nelle cisterne basali.

27 aprile. Radiografia di controllo. È scomparsa la fine sospensione di l. a. nei ventricoli; il l. a. forma grosse chiazze mobilissime, come fanno fede le due seguenti riproduzioni. Incidenza frontooccipitale su ammalata seduta (fig. 8). Il l. a. si raccoglie alla sommità dei ventricoli e sale più in alto a sinistra dove il ventricolo è più ampio. Reclinando il capo fortemente indietro (fig. 9) il l. a. va a spostarsi in avanti e si ferma sotto il genu corporis callosi.

21 settembre. Radioscopia di controllo. Il l. a. si trova in rilevante quantità nei ventricoli e si sposta sempre ancora facilmente con i movimenti del capo.

28 settembre. A scopo di esame si preleva 1 cmc. di liquor dalla cisterna cerebellomidollare ed 1 cmc. dal sacco lombare; in tutte due porzioni il Pandy e mastice risultano negativi; nel liquor alto i linfociti sono rarissimi mentre nel liquor basso si trovano da 0-15 linfociti per campo (III-6).

3 ottobre. Radiografia di controllo. Il l. a. conserva la spostabilità nel cavo ventricolare; la quantità è diminuita nelle corna postero-inferiori, è rimasta uguale nelle corna ant. ed alla base.

Riassumendo: tanto l'enc. quanto il l. a. ci indicano la notevole dilatazione del ventricolo sinistro e condizioni normali alla base; il l. a. non ha raggiunto la volta del cervello, ma anche l'aria ivi non vi è penetrata quasi affatto.

Caso III. — Maria T., di circa 40 anni. Mancano dati anamnestici. Frenastenia con mutismo senza sordità. Mestrui regolari. R. W. negativa.

7 aprile 1925. Enc. per via lombare. Si estraggono con facilità 110 cmc. di liquor che si sostituiscono con aria. Per 2 giorni cefalea, vomito e rialzi termici fino a 38. Nel liquor reperto normale.

In proiezione frontooccipitale (fig. 10) i ventricoli lat. appaiono di forma ed ampiezza pressochè normale essendo il sin. un po' più vasto del destro (una leggera assimetria dei ventricoli venne riscontrata dall'Inglessis nell'80 % dei cervelli esaminati). La fenditura piena d'aria nella linea mediana sotto i ventricoli lat. corrisponde al terzo ed al quarto ventricolo, quella sopra i ventri-

coli alla minuscola cisterna corporis callosi. Moltissima aria è raccolta alla superficie del cervello e nelle cisterne basali.

Nella proiezione lat.-lat. destra (fig. 11) si intravede bene la formazione del ventricolo laterale, forse leggermente dilatato, col corno anteriore, la cella media ed il corno posteriore. Molta aria è raccolta alla superficie del cervello e massimamente in corrispondenza del lobo frontale (in cui sono resi i singoli solchi con tale evidenza da significare una vera girografia) e della prima circonvoluzione temporale. Piene d'aria appaiono le cisterne basali (cisterna pontis, inter-peduncularis, chiasmatis). Nella proiezione lat.-lat. sin. (fig. 12) il sistema ventricolare è appena abbozzato e minore è pure la raccolta d'aria alla superficie del lobo temporale, mentre si riscontra molta aria in corrispondenza della cisterna chiasmatis che dà vivo risalto al diafragma sellae turcicae. La grande raccolta d'aria alla volta del cervello corrisponde ad allargamento dello spazio subaracnoideo e delle insolcature per atrofia o ipoplasia delle circonvoluzioni corrispondenti; interessante è l'ampiezza dei solchi in corrispondenza del piede della terza circonvoluzione frontale e della prima temporale con riflesso al mutismo senza sordità della malata.

20 maggio. Immissione di 5 cmc. di l. a. per via lombare. Per 4 giorni temp. intorno 37.4 e vomito appena si alza dal letto.

16 giugno. Immissione di altri 7 cmc. di l. a. (in tutto 12 cmc.). Nel liquor previamente estratto si scorgono rari linfociti; Pandy 0; Nonne 0. Tolleranza buona.

16 luglio. Alla scopia il l. a. dà un'ombra ottima e non si sposta con i movimenti del capo. Alla radiografia (fig. 13) si scorge pochissimo l. a. nella porzione anteriore dei ventricoli laterali, mentre una cospicua massa è raccolta sopra il terzo inferiore-posteriore del lobo frontale, inoltre in corrispondenza dell'imboccatura della scissura di Silvio e della parte superiore del lobo temporale (non visibile nella riproduzione); il l. a. si trova pure alla base. Dalla proiezione antero-posteriore risulta che il l. a. è raccolto in maggior copia alla superficie dell'emisfero sinistro.

18 luglio. Enc. per via lombare. Si prelevano 65 cmc. di liquor che vengono sostituiti con altrettanta aria; dopo i primi 45 cmc di liquor esce assieme al liquor il l. a. Non vi è linfocitosi. L'enc. è seguita da forte cefalea e vomito; nel pom. 38.6. Il giorno successivo fatti di meningismo; rigidità alla nuca, sonnolenza, cefalea, vomito, temp. 38.9. Poi per due giorni ancora 37.6 e cefalea; indi benessere. Nella radiografia (fig. 14) notiamo la scomparsa del l. a. dal sistema ventricolare nel quale è entrata l'aria che segna i contorni della cella media. Molto l. a. è rimasto appiccicato alla superficie del cervello nelle regioni in cui lo si era visto nella riproduzione precedente (fig. 13); tuttavia la quantità è ridotta di più della metà. L'aria segna bene i solchi del lobo frontale ed è raccolta in grande quantità alle cisterne basali.

1° ottobre. Controllo Röntgen. La quantità di l. a. è ulteriormente ridotta; il l. a. non si trova più nei laghi basali ma unicamente alla convessità del cervello.

Riassumendo: l'enc. dimostra in modo brillante l'assottigliamento delle circonvoluzioni e l'allargamento dei solchi al lobo frontale e temporale, specialmente nella zona del linguaggio; la riduzione di volume interessa maggiormente l'emisfero sin. il cui ventricolo è leggermente dilatato. Il l. a. dà un'immagine più grossolana; penetra in scarsa quantità nei ventricoli senza darci indicazioni precise sulla loro dimensione, si raccoglie in massa compatta sopra i territori corticali ipoplastici o atrofici, marca in qualche punto le insolcature, ma non riesce a raggiungere la parte alta della volta cerebrale.

Caso IV. — Clementina T., di circa 40 anni; probabilmente sorella della precedente. Caso clinicamente identico: frenastenia con mutismo senza sordità. Manca l'anamnesi. R. W. negativa. Mestrui regolari.

21 aprile 1925. Enc. per via lombare. Si sostituiscono 130 cmc. di liquor

con aria. Alla fine vomito, cianosi, pallore, polso minimo; nel pom. 37.4; il giorno successivo conati di vomito, poi benessere.

Nella proiezione frontooccipitale (fig. 15) l'immagine radiologica è pressochè identica a quella del caso precedente; alcuni dettagli si vedono qui con maggiore chiarezza, p. e. il terzo ed il quarto ventricolo. Nella proiezione latero-lat. sin. (fig. 16) si vede il corno anteriore e la cella media del ventricolo laterale; troviamo una cospicua quantità d'aria alla superficie del lobo frontale ed in corrispondenza della T_1 quale espressione di assottigliamento delle rispettive circonvoluzioni; i laghi basali sono pure bene riempiti d'aria. La striscia nerastra che si estende sopra la cella media del ventricolo laterale corrisponde al corpo calloso. Pressochè l'uguale reperto riscontriamo nella proiezione lat. lat. destra (fig. 17).

20 maggio. Immissione di 5 cmc. di l. a.; nel liquor estratto vi è una notevolissima linfocitosi; Pandy negativo. Nel pom. 37.6; vomito e cefalea per due giorni.

16 luglio. Alla radioscopia il l. a. dà un'ombra tenue ed incerta che non si sposta con i movimenti del capo. Alla radiografia (fig. 18) troviamo un po' di l. a. nei ventricoli laterali; bene iniettato è un solco verticale al piede di F_3 che era apparso molto allargato pure all'enc. (vedi fig. 17); un po' di l. a. è entrato nella scissura di Silvio ed alla superficie del lobo temporale (appena visibile nella riproduzione); pochissimo l. a. si trova alla base.

1° ottobre. Controllo Röntgen. Troviamo la stessa quantità e disposizione del l. a. come nell'assunzione suddescritta, fatta 4 mesi prima.

Riassumendo: questo caso, clinicamente identico al precedente, dà anche un'immagine encefalografica uguale. Il l. a., immesso in quantità molto inferiore rispetto al caso precedente, si raccoglie sopra gli stessi territori corticali marcando anzitutto l'allargamento dei solchi nelle zone del linguaggio.

Caso V. — Maria B., d'anni 35; arretrata con accessi epilettici fin dall'infanzia; ora presenta manifeste note di demenza epilettica. Mestrui regolari. R. W. negativa.

28 agosto 1925. Attraverso la membrana atlanto-occipitale si prelevano 10 cmc. di liquor (normale sotto ogni aspetto) che si sostituiscono con 10 cmc. di l. a. Nel pom. 37.2. Nel giorno successivo, dopo il trasporto in automobile all'Istituto radiologico, 38.9; la malata appare congesta e confusa, ha sussulti agli arti, rigidità alla nuca. La temp. dopo due giorni diviene normale; scompaiono pure i fatti nervosi organici, mentre lo stato confusionale — simile ad altri già precedentemente avuti — si protrae per una settimana intera.

Nella radiografia (fig. 19) il l. a. è raccolto in quantità considerevole alle cisterne basali, alla superficie del terzo inf. e post. del lobo frontale, nonchè in prossimità di T_1; qua e là il l. a. disegna bene qualche insolcatura. Il l. a. non è penetrato affatto nei ventricoli laterali che ciononostante appaiono abbozzati nella porzione anteriore da aria che non era stata immessa! (v. sotto). Alla scopia il l. a. resta fisso al suo posto.

21 settembre. Enc. per via lombare. Si estraggono 70 cmc. di liquor, sostituiti con aria; dopo i primi 50 cmc. esce assieme al liquor il l. a. Nelle prime porzioni di liquor, proveniente dunque dal sacco lombare, il reperto è normale; nell'ultimo liquor, frammisto a l. a., si nota invece una fortissima linfocitosi. Nel pom. 38.2 e vomito. L'aria non è penetrata affatto nel sistema ventricolare; poca aria si trova alle cisterne basali, mentre è sparsa diffusamente alla superficie del cervello.

9 ottobre. Nuova enc. per via sottooccipitale, fatta allo scopo di mettere in evidenza il sistema ventricolare; si immettono 37 cmc. d'aria; dopo i primi 18 cmc. di liquor limpido esce assieme al liquor pure del l. a. Alla sera 39.4 e cefalea, dopo due giorni benessere.

L'aria è entrata nel sistema ventricolare (fig. 20) di cui si vede la cella media e vagamente il corno post. ed inferiore di ampiezza e forma normale; inoltre troviamo l'aria alla superficie, ovunque, nei vari solchi cerebrali un po' allargati; manca quasi affatto alla base. Il l. a., di cui era stata estratta

una discreta quantità mediante le due enc., è rilevabile in forma di chiazzette nei territori in cui era riuscito a penetrare fin dall'immissione; forse una quantità maggiore si è ora raccolta nella scissura di Silvio. Conviene andar molto cauti nel valutare la quantità di l. a. attraverso l'immagine radiografica; una lieve assimetria nelle proiezioni prestabilite o una leggera differenza nella durezza dei raggi alterano completamente il quadro e generano facilmente errori di apprezzamento. Per esempio nel radiogramma fatto il 9 ottobre il l. a. si presenta apparentemente in quantità maggiore rispetto all'assunzione del 21 settembre (qui non riprodotta), sebbene in realtà vi trovi in quantità ridotta.

24 novembre. Per provare come l'aria abbia potuto entrare il 28 agosto nei ventricoli senza esservi immessa durante l'introduzione del l. a., si fa anzitutto una radiografia semplice, nella quale non si vedono i ventricoli; poi si estraggono mediante puntura sottooccipitale 10 cmc. di liquor e si toglie la siringa lasciando l'ago aperto in situ; tosto si ode il sibilo dell'aria aspirata nella cavità cranica per la pressione negativa che ivi era stata creata; si toglie l'ago e si procede alla radiografia; si vedono benissimo i contorni della cella media e del corno posteriore ripieni d'aria. Nel liquor ricavato, appena opalescente, sono sospesi vari polviscoli bianchi che corrispondono al l. a. modificato nel corso del soggiorno trimestrale nella scatola cranica (v. anche X caso). Nel liquor si nota qualche leucocita, una modesta linfocitosi (6-12 per campo III-6) e Pandy negativa.

Riassumendo: l'enc. ci dimostra una diffusa moderata atrofia della corticale e condizioni normali del sistema ventricolare in cui l'aria penetrò soltanto se immessa per via sottooccipitale, anzi per questa via vi entrò anche da sola per aspirazione spontanea. Il l. a. non riuscì ad entrare nei ventricoli; si fermò a grosse chiazze sopra il territorio post.-inferiore del lobo frontale e sopra la porzione sup. del lobo temporale dimostrando l'allargamento dei solchi e quindi l'atrofia di quelle regioni, ma non potè progredire più in alto verso la volta.

Caso VI. — Valeria B., d'anni 29. Grave idiozia. Aspetto infantile. Mestrui regolari. R. W. negativa.

20 luglio 1925. Immissione di 10 cmc. di l. a. per via lombare previa estrazione di 10 cmc. di liquor del tutto normale. Alla sera 37.9 e vomito; la temperatura si fa entro due giorni normale, ma la malata riprende a vomitare appena si alza; si ristabilisce in capo a 10 giorni.

21 luglio. Esame Röntgen. Nella proiezione frontooccipitale (fig. 21) il l. a. riempie diffusamente i due ventricoli laterali, divisi dal septum pellucidum; il ventricolo sin. è un po' più ampio; molto l. a. è raccolto alla base, nulla è penetrato alla superficie. In incidenza laterale (fig. 22) si vedono le corna ant. e le celle medie dei due ventricoli; nel ventricolo destro, più piccolo, il l. a. si presenta con maggiore opacità e marca bene il genu corporis callosi; appena percettibile è il corno inferiore intersecato perpendicolarmente da una linea che prolungandosi verso il pavimento della fossa cranica posteriore forma la lunga base di un triangolo il cui vertice guarda verso la protuberanza occipitale interna; l'ombra corrisponde al quarto ventricolo ed il becco superiore che taglia il corno posteriore all'acquedotto di Silvio (non visibile nella riproduzione).

Si distinguono bene le cisternae pontis, interpenduncularis e chiasmatis. Alla scopia non si riesce a stabilire se il l. a. si sposti o meno con i movimenti del capo per la viva inquietudine della malata che non si presta all'esame.

1° settembre. Enc. per via lombare. Si prelevano 50 cmc. di liquor, sostituiti con aria. Nel liquor scarsi linfociti, Pandy negativo. Alla sera 39.2, il giorno successivo 37.2. L'aria è entrata diffusamente alla superficie, alla base e nei ventricoli laterali, mentre il l. a. si raccoglie in incidenza frontooccipi-

tale (fig. 23), in posizione supina della malata, lungo il septum pellucidum e sotto il tetto dei ventricoli.

3 ottobre. Controllo Röntgen. La quantità di l. a. è forse ridotta della metà; le pareti dei ventricoli laterali sono finemente punteggiate da particelle aderenti di l. a.; un po' di l. a. è rimasto nelle cisterne basali ed una piccola parte si è spostata in alto verso la scissura di Silvio.

Riassumendo: L'enc. dimostra condizioni normali alla volta del cervello ed una lieve dilatazione del ventricolo sin. Il l. a. non penetra affatto alla superficie, ma rende con bella evidenza il sistema dei ventricoli laterali, l'acquedotto del Silvio ed il quarto ventricolo dando un'immagine migliore di quella fornitaci dall'aria.

Caso VII. — Mastia S., d'anni 39. Catatonia che dura da 4 anni. Mestrui regolari. R. W. negativa.

29 agosto. Enc. per via sottooccipitale con 22 cmc. d'aria. Alla sera 37.7. Poca aria è sparsa ovunque alla superficie, pochissima è entrata nei ventricoli ed alla base.

10 settembre. Si immettono per via lombare 10 cmc. di l. a. Nel pom. 37.1 e vomito.

21 settembre. Esame Röntgen. Il l. a. marca bene i ventricoli laterali che sono di forma ed ampiezza pressochè normale, nonchè il terzo ventricolo; un po' di l. a. si trova alla base.

Riassumendo: l'enc. dà un reperto normale per la corticale, ma entra in quantità troppo scarsa nei ventricoli per poter segnarne la forma; fu immessa evidentemente troppo poca aria. Il l. a. non passa alla superficie del cervello, entra nelle cisterne basali e spec. nel sistema ventricolare mettendo bene in evidenza la forma e l'ampiezza normale.

Caso VIII. — Teresa F., d'anni 46. Demenza da encefalomalacia in alcolista con monoparesi spastica del braccio sin. ed ariflessia tendinea agli arti inferiori. R. W. del sangue e tutti gli esami del liquor negativi. Nell'orina 1/4 per mille di albumina. A scopo di accertamento diagnostico si introducono, il 22 agosto 1925, attraverso la membrana atlanto occipitale 10 cmc. di l. a. Nel pom. 37.9 e cefalea. Nei giorni successivi marcato meningismo; sonnolenza, cefalea, rigidità alla nuca, accenno a Kernig, iperestesia generale, esantema a chiazze rosa pallide, temp. 38.5. Dopo qualche giorno le condizioni migliorano, ma permangono le temperature sub-febbrili e si sviluppa una grave enterocolite.

25 agosto. Esame Röntgen. Alla scopia a capo eretto si vede in proiezione frontooccipitale alla sommità di ciascuno dei due ventricoli laterali notevolmente dilatati una bolla d'aria grossa come un fagiolo, situata sopra il livello orizzontale del liquor la cui superficie è marcata da uno strato nerastro di l. a.; l'aria vi è entrata per aspirazione spontanea come nel V caso. Liquor, l. a. e l'aria si spostano con i movimenti del capo dando pure alla malata la sensazione che qualche cosa le si muova in testa.

Nel radiogramma laterale (fig. 24) il corno anteriore e posteriore del ventricolo laterale appare vagamente abbozzato da scarsa quantità d'aria. Il l. a. è raccolto sotto il tetto dei ventricoli laterali e nel terzo ventricolo (quest'ultimo non è visibile nella riproduzione); masse rilevanti si trovano alla base sopra il diafragma sellae turcicae, all'imboccatura della scissura di Silvio e sopra il lobo temporale di sinistra (come risulta dalla proiezione frontooccipitale).

29 agosto. È scomparsa la bolla d'aria dal sistema ventricolare. In seguito al trasporto in automobile all'Istituto Röntgen la temperatura sale a 38.6.

Successivamente diarrea, deperimento fisico ed ai 13 novembre 1925 *exitus*. Alla *sezione* bronco-polmonite, enterocolite cronica, cirrosi epatica, miodege-

nerazione del cuore. Al cervello esiti di pachimeningite emorragica; sotto l'aracnoide si scorge alle cisterne chiasmatis ed interpeduncolaris ed in corrispondenza dell'imboccatura della scissura silviana di sinistra (molto più ampia della destra!), il l. a. in forma di una massa grigiastro-giallognola che al primo momento dà l'impressione di una raccolta di essudato purulento. Il cervello viene immesso in una soluzione di formalina e sezionato dopo tre giorni: scarsa atrofia della corticale; notevole dilatazione del terzo ventricolo e dei ventricoli laterali alle cui pareti, specialmente in corrispondenza delle corna anteriori, si trova appiccicato il l. a. in forma di un sottile strato grigio giallognolo, viscido; goccioline di l. a. galleggiano pure nel liquor contenuto nei ventricoli. Nella porzione media del pes peduncoli di destra si nota una piccola cisti di rammollimento di 3 mm. di diametro.

Riassumendo: il l. a. dimostrò l'ampiezza delle cisterne basali, la perviabilità dei forami di Magendie e di Monroi, la notevole dilatazione del terzo ventricolo e dei ventricoli laterali, l'allargamento della scissura silviana di sinistra in dipendenza di un processo atrofico di quel lobo temporale. Il reperto trovò ampia conferma all'autopsia. Il l. a. non potè naturalmente mettere in evidenza la cisti inclusa nel pedunculus di destra che aveva determinato la paresi spastica dell'arto superiore di sinistra.

Caso IX. — Maria G., d'anni 49. Paralisi progressiva che data da circa due anni. R. W. del sangue e tutte le reazioni del liquor fortemente positive. Il trattamento malarico recò soltanto un giovamento passeggero; migliorarono alquanto le reazioni umorali, specialmente la R. W., non però la linfocitosi che permane fortissima.

30 luglio 1925. Immissione per via lombare di 10 cmc. di l. a. La sera 37.3, il giorno seguente 38.8.

25 agosto. Esame Röntgen. Alla scopia si vede molto l. a. nei ventricoli laterali considerevolmente dilatati; movendo il capo sotto lo schermo si riesce a delimitare i ventricoli attraverso lo spostamento del l. a. che si raccoglie sempre nel punto più alto. Alla grafia (fig. 25) appaiono in incidenza frontooccipitale i ventricoli laterali ed il terzo molto dilatati, rotondeggianti e ripieni di l. a. Il ventricolo sin. più largo sposta il septum pellucidum verso destra. Alla superficie è raccolta d'ambo i lati una discreta quantità di l. a. che non sale oltre la metà inferiore degli emisferi. Il l. a. non è penetrato nelle cisterne basali. Nella proiezione laterale (fig. 26) vediamo pure le cisterne basali prive di l. a.; troviamo una densa massa di l. a. nella porzione anteriore e media dei ventricoli dilatati, striscie e goccioline nel terzo ventricolo ed una piccola quantità alla superficie del lobo temporale e sopra la porzione inferiore del lobo parietale e frontale ove arriva fino al polo anteriore.

1° settembre. Enc. per via lombare con introduzione di 70 cmc. d'aria. Alla sera 38,2, il giorno seguente sopor e 39,7; poi benessere. Nel liquor le reazioni sono rimaste inalterate, come erano prima dell'immissione di l. a.

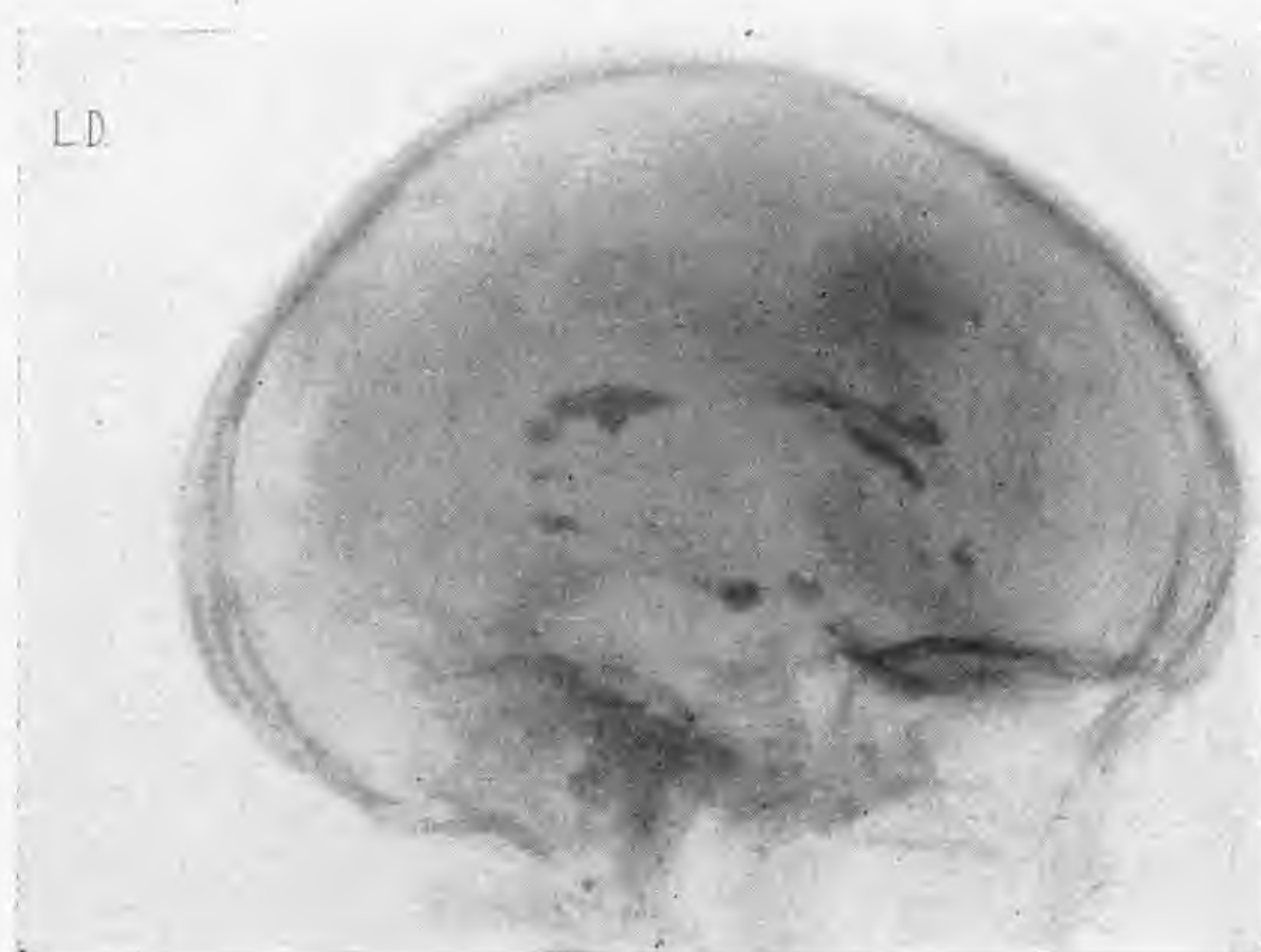
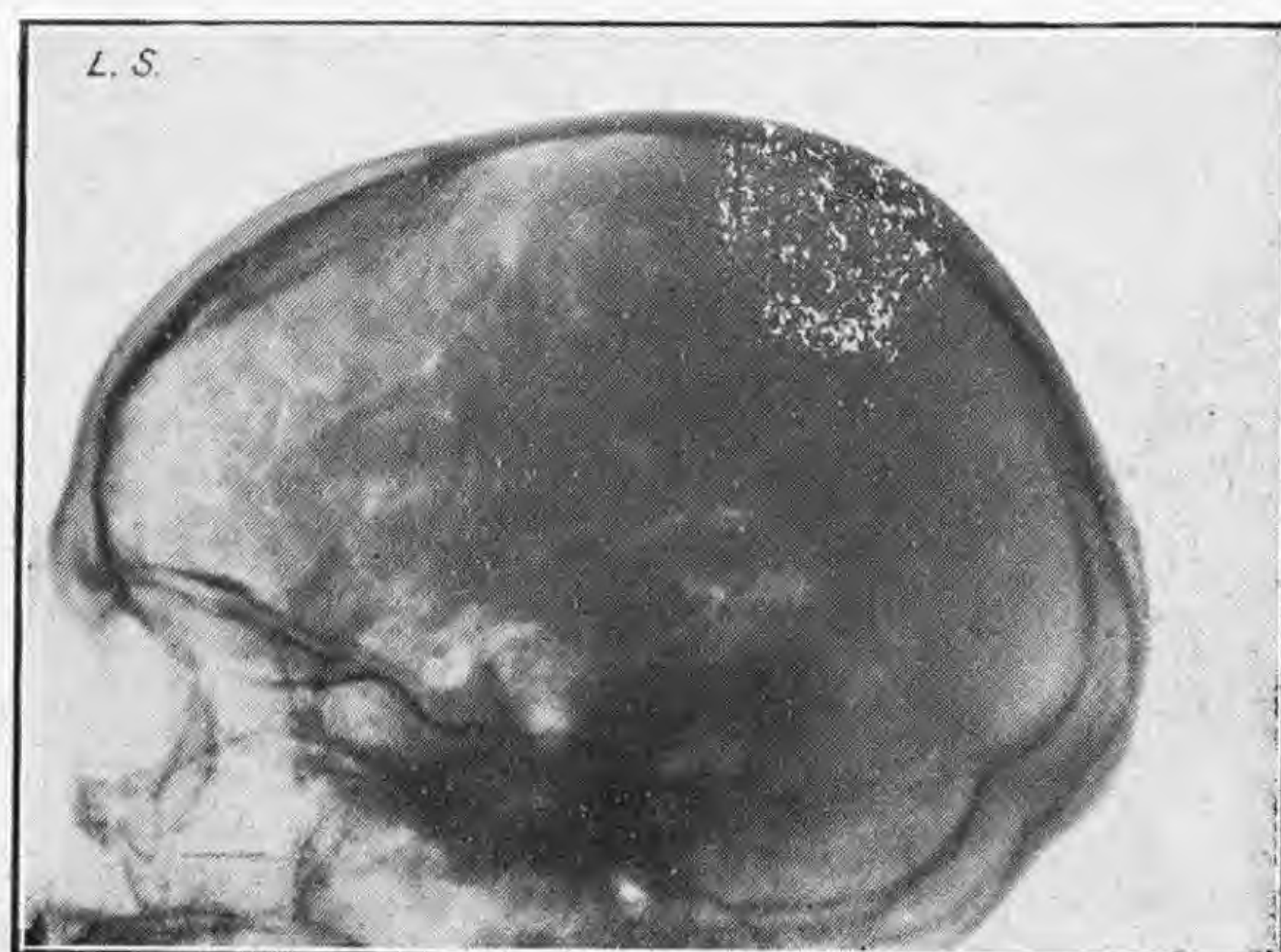
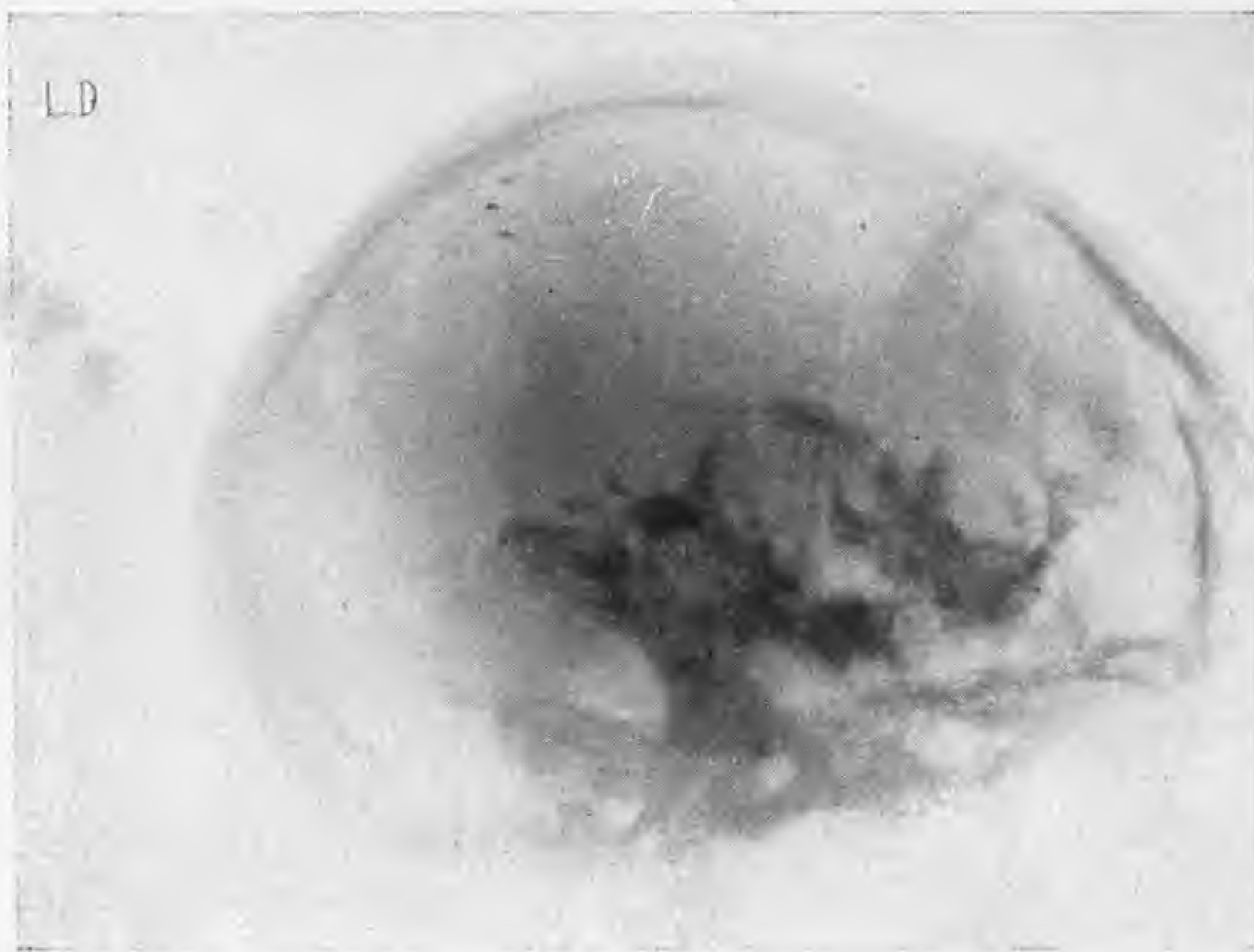
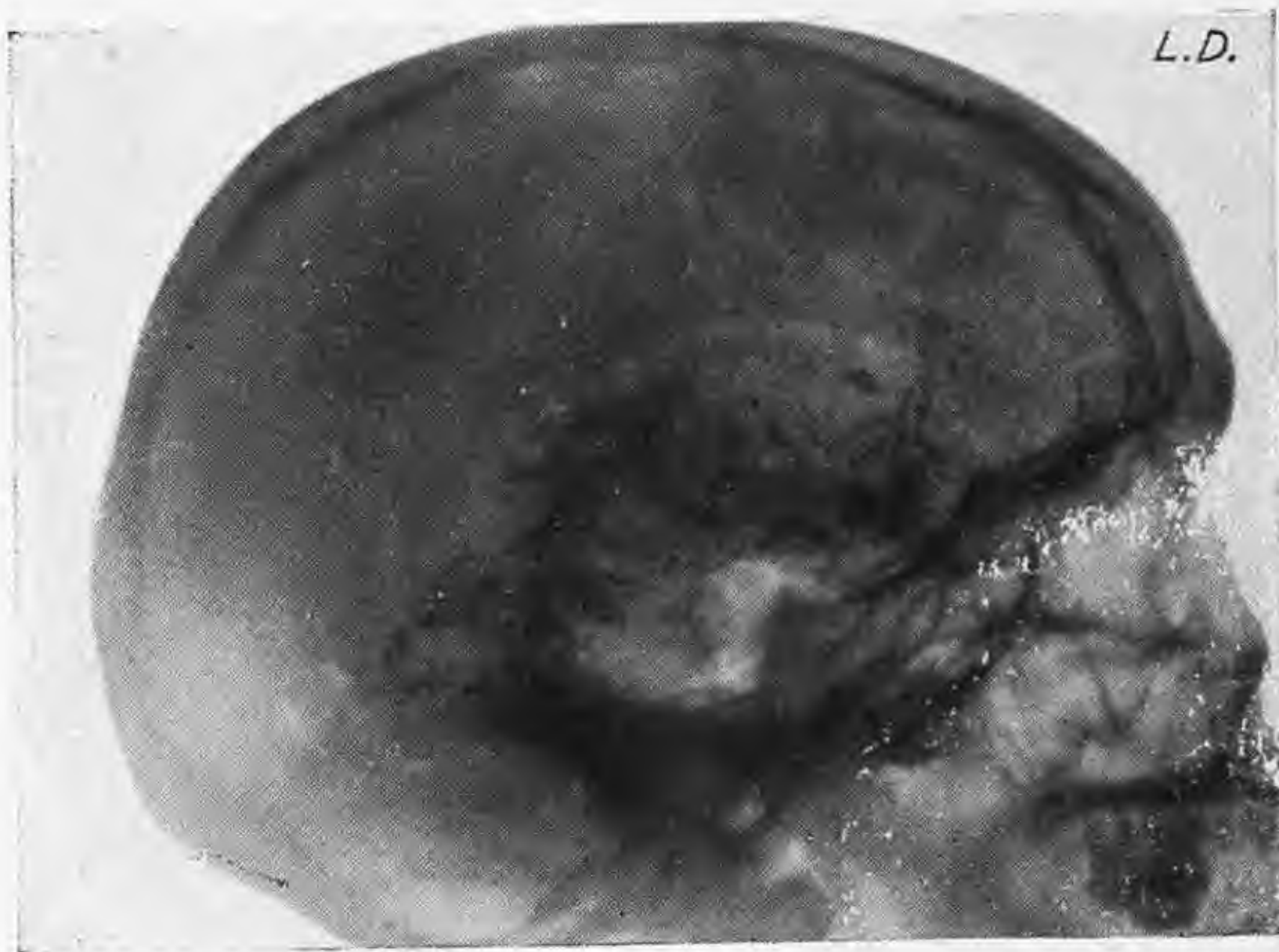
Alla scopia l'aria si raccoglie nella parte più alta dei ventricoli dilatati; disotto si estende il livello orizzontale del liquor ben marcato dal l. a. che galleggia alla superficie. Nel radiogramma frontooccipitale (fig. 27) vediamo negli ampi ventricoli laterali il blocco di l. a. circondato d'aria; questa riempie i ventricoli anche nella porzione inferiore rendendola più evidente di quanto non lo avesse fatto il l. a. (vedi fig. 25). Il terzo ventricolo è marcato dal l. a. Molta aria è penetrata alla superficie degli emisferi ed alla base. Alla proiezione laterale (fig. 28) i ventricoli sono segnati dall'aria in tutta la loro ampiezza mentre nell'interno è raccolta la grossa chiazza di l. a. L'aria è penetrata alla superficie specialmente in corrispondenza dei lobi frontali e parietali mettendo bene in evidenza la larghezza dei solchi e quindi l'atrofia delle circonvoluzioni. Il l. a. è rimasto appiccicato a goccioline e striscie alla superficie degli emisferi e qualche particella è stata tratta verso i laghi basali ove è raccolta pure molta aria.

L. S.

Fig. 1.

L. D.

Fig 2.

S. D.

Fig. 3.

L. D.

Fig. 4.

Fig. 5

Fig. 6.

Fig. 7.

Fig. 8.

Fig. 9.

Fig. 10.

Fig. 11.

Fig. 12.

L.D

Fig. 13.

L.D.

Fig. 14.

S. D.

L. S.

Fig. 15.

Fig. 16.

Fig. 17.

Fig. 18.

Fig. 19.

L.D.

Fig. 20.

S. D.

Fig. 21.

L.D.

Fig. 22.

S. D.

Fig. 23.

L. S.

Fig. 24.

S D.

Fig. 25.

L. S.

Fig. 26.

S. D.

Fig. 27.

L. D.

FIG. 28.

S. D.

FIG. 29.

L. D.

FIG. 30.

L. S.

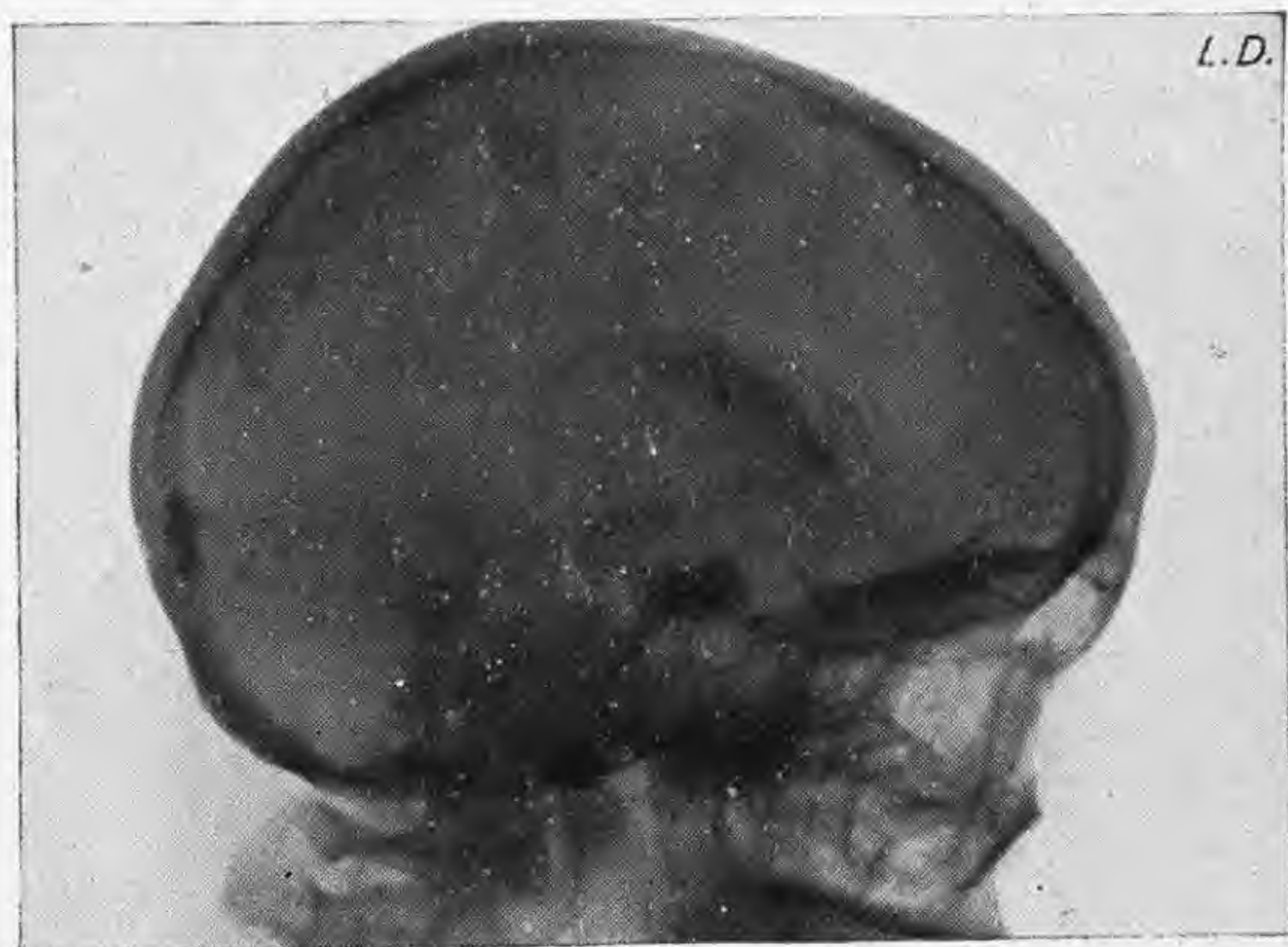
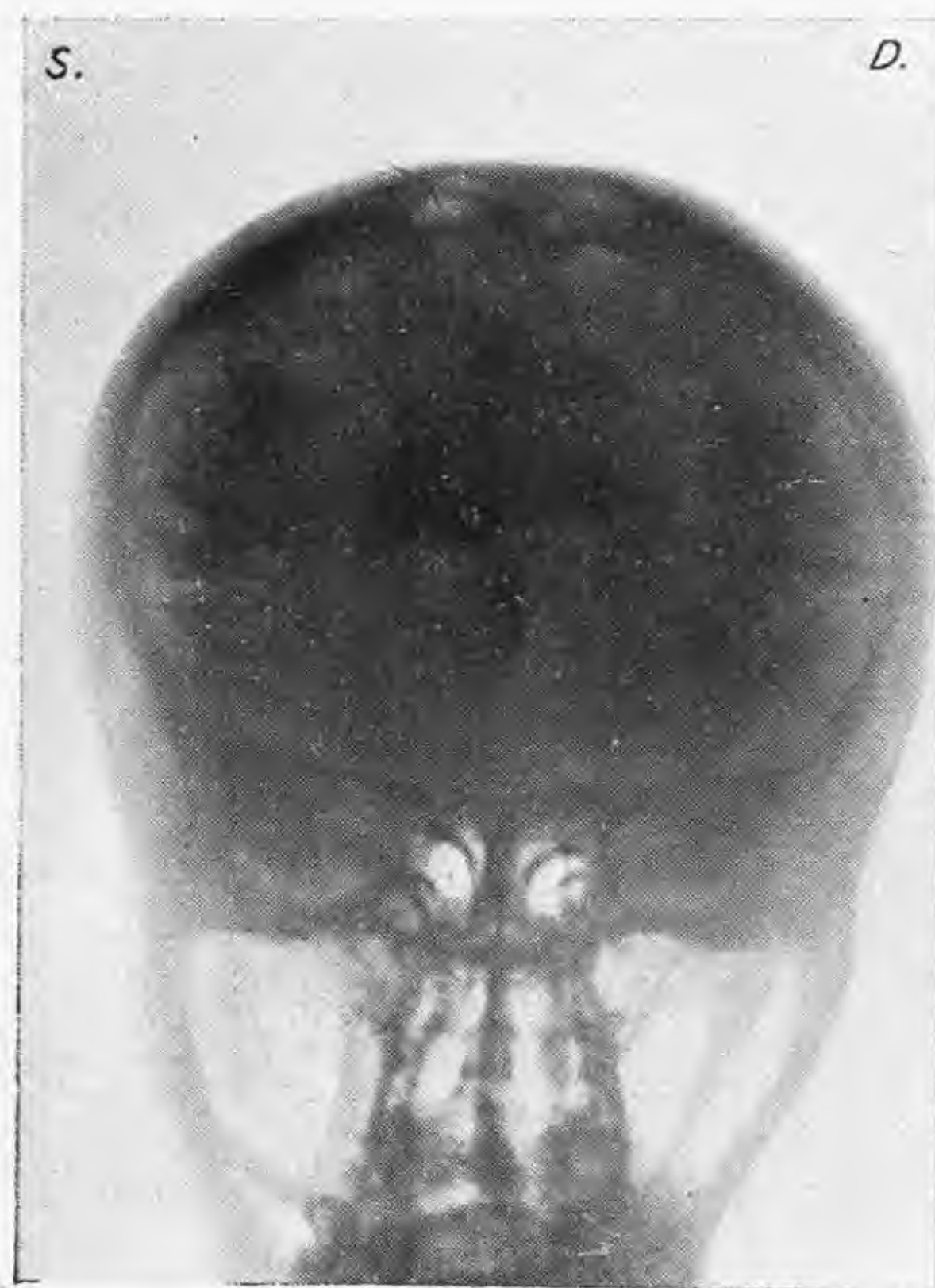



FIG. 31.

Riassumendo: l'enc. dimostra l'atrofia della corticale specialmente nei lobi frontali e parietali, la notevole dilatazione dei ventricoli e la perviabilità delle cisterne basali. Il l. a. dà lo stesso reperto per il sistema ventricolare, ma non penetra nelle cisterne basali; passando in piccole quantità alla superficie dei lobi frontoparieto-temporali il l. a. fa presumere l'atrofia della corticale in quelle regioni, ma non riesce ad iniettare bene i solchi dilatati nè a varcare la porzione inferiore dei lobi frontoparietali.

Caso X. — Maria P., d'anni 52; paralisi progressiva che data da due anni; un anno fa subì il trattamento malarico che migliorò alquanto le sue condizioni recando una guarigione con difetto. Anche le reazioni umorali, fortemente positive prima della cura, si sono poi notevolmente modificate: R. W. del sangue debolmente positiva, nel liquor negativa da 0,2-1,0, mastice debolissima 1 : 2 ± e 1 : 4 ±, Nonne 0, forte linfocitosi.

21 luglio. Enc. per via lombare; si immettono 135 cmc. d'aria. Cefalea, vomito, 38.5; il giorno seguente 37.8, poi benessere. In incidenza frontooccipitale (fig. 29) i ventricoli appaiono notevolmente dilatati colla punta arrotondata; bene visibile è il terzo, mentre è appena abbozzato il quarto ventricolo. Una grandissima quantità d'aria è raccolta ovunque alla superficie specialmente a destra ed anche alla base; la grandissima chiazza posta lateralmente ed al disotto del ventricolo sinistro è dovuta alla raccolta d'aria sopra l'emisfero; l'identica formazione si intravvede pure a destra. Nella proiezione laterale (fig. 30) si notano gli ampi ventricoli laterali riempiti d'aria in tutta la loro estensione; fra le branche dei ventricoli laterali è appena abbozzato il terzo ventricolo; l'ombra tenue a forma d'imbuto posta perpendicolarmente sotto il corno inferiore corrisponde all'acquedotto del Silvio ed al quarto ventricolo (appena visibile nella riproduzione). Una grandissima quantità d'aria è raccolta alla superficie del cervello espandendosi nelle larghe insolcature dei lobi frontoparieto-temporali, sopra il polo frontale e nelle cisterne basali.

22 agosto. Attraverso la puntura sottooccipitale si immettono 10 cmc. di l. a. Alla sera 37.4, del resto nessun altro disturbo.

25 agosto. Esame Röntgen. Il l. a. non è entrato quasi affatto nei ventricoli e si espande unicamente alla superficie del lobo temporale e nelle zone basse frontoparietali.

4 ottobre. Immissione di altri 10 cmc. di l. a. (in tutto 20 cmc.) per via lombare. Il liquor è peggiorato di fronte all'esame sopra indicato (ora forte linfocitosi, Pandy debolmente positivo; mastice 1 : 2 + + +; 1 : 4 + +; 1 : 8±). Per qualche giorno cefalea.

8 ottobre. Esame Röntgen. Alla radioscopia si vede la massa lipjodolica galleggiare sul liquor negli ampi ventricoli e spostarsi liberamente con i movimenti del capo; in questo modo si riesce a delimitare esattamente i contorni del sistema ventricolare. Nella proiezione laterale (fig. 31) il l. a. segna la porzione anteriore dei ventricoli laterali ed il terzo ventricolo; manca quasi affatto alla base; grosse masse sono raccolte sopra il lobo temporale e la zona inferiore del lobo frontoparietale marcando qua e là qualche solco allargato. Tuttavia il quadro non è neppure paragonabile con quello eloquentissimo reso dall'enc. (v. fig. 30).

Sulla massa totale dell'orina emessa nelle 24 ore non si rinvennero mai, in ripetuti esami, traccie di jodio.

20 novembre. Allo scopo di studiare la trasformazione del l. a. si estraggono mediante puntura sotto-occipitale 85 cmc. di liquor che vengono sostituiti con aria. Il reperto è descritto ampiamente alla fine della presente memoria.

Riassumendo: L'enc. dimostra l'allargamento dello spazio subaracnoideo e delle insolcature per assottigliamento delle circonvoluzioni, e quindi l'atrofia della corticale specialmente nelle regioni frontoparietotemporali, nonchè la dilatazione dei ventricoli laterali. Dieci cmc. di l. a. sottooccipitale sono del

tutto insufficienti per illustrare le condizioni del sistema ventricolare ed indicano soltanto l'atrofia della corticale in determinate regioni. Venti cmc. di l. a. confermano il reperto dell'enc. per quanto concerne la dilatazione ventricolare; ma anche questa maggiore quantità di l. a. non si espande oltre la metà inferiore dei lobi frontoparietali e non riesce a dare indicazioni sullo stato della corticale nelle zone alte degli emisferi ove l'aria entra con tutta facilità in quantità considerevole.

La vasta atrofia, messa brillantemente in rilievo dall'enc., ci spiega il risultato modesto del trattamento malarico in questo caso. Vasti studi encefalografici su paralitici trattati colla malaria sono stati fatti recentemente da Herrmann.

*
* *

Consideriamo anzitutto il rendimento diagnostico dei due metodi d'indagine all'infuori delle difficoltà tecniche di esecuzione e degli incidenti accessori. L'aria dà in genere immagini più minute, più dettagliate e più complete del l. a. purchè venga immessa in quantità sufficiente rispetto alle condizioni particolari di ogni singolo caso; la ricchezza dei dettagli sta in ragione diretta colla quantità d'aria introdotta; nei nostri casi si passò da un minimo di 22 cmc. per via sottooccipitale ad un massimo di 135 cmc. per via lombare. Nei due casi in cui era stata iniettata poca aria (50 cmc. per via lombare nel VI caso e 22 cmc. per via sottooccipitale nel VII) il sistema ventricolare venne reso con evidenza maggiore dal l. a. immesso in quantità di 10 cmc.

Il l. a. dà dunque in rapporto alla quantità introdotta immagini relativamente più ricche dell'aria per quanto concerne il sistema ventricolare. Per la facile visibilità e spostabilità del l. a. nei ventricoli laterali si riesce con opportuni movimenti del capo a delimitare i loro contòrni, anche quando il l. a. vi è penetrato soltanto in piccola quantità; non così rapidamente e marcatamente si sposta secondo le nostre esperienze una piccola bolla d'aria avvistata nei ventricoli, se questi non sono alquanto dilatati. Noi abbiamo immesso come minimo 2 cmc. di l. a. (I Caso) che furono sufficienti per marcare i poli dei ventricoli laterali ed un massimo di 20 cmc. in due riprese nel X caso. Il l. a. raccolto nelle cisterne basali ed alla convessità non si spostava mai allo schermo con i movimenti del capo. Il l. a. non arriva in condizioni normali alla convessità del cervello, ma si ferma nei laghi basali, penetra nei ventricoli e arriva tutt'al più all'imboccatura della scissura di Silvio; soltanto nei casi di allargamento dello spazio subaracnoideo e delle insolcature alla convessità noi troviamo il l. a. alla volta del cervello, ma anche in questi casi il l. a. non varca la metà inferiore degli emisferi e resta imprigionato tra le sepimentazioni pioaracnoidee — mentre l'aria riesce a vincere l'ostacolo ed arriva fino alla sommità del cervello. Se ci è lecito di trarre dallo studio dei nostri casi conclusioni di carattere generale, dovremmo dire che la presenza di l. a. alla volta dell'encefalo stia ad indicare una riduzione di volume del cervello con ingrandimento dello spazio subaracnoideo in quei territori. Il Sicard trovò il l. a., immesso in quantità di 6 cmc., di preferenza nei ventricoli; la disseminazione lungo la silviana osservata in alcuni casi provava, secondo l'autore,

l'occlusione dei forami d'accesso al quarto ventricolo. Questo asserto conferma in modo indiretto le nostre conclusioni.

Abbiamo cercato di trarre dai nostri casi una risposta al quesito, se l'aria risp. il l. a. si espandano in modo diverso nel cavo subaracnoideo e ventricolare a seconda che l'immissione sia stata fatta per via lombare o sottooccipitale.

Interessante è sotto questo punto di vista il V Caso in cui venne praticata un'enc. lombare con 70 cmc. d'aria senza che questa penetrasse nei ventricoli, mentre per via sottooccipitale l'aria vi entrò in discreta quantità non solo allorchè vi venne immessa, ma anche da sola per aspirazione spontanea dopo la sottrazione di 10 cmc. di liquor; altrettanto si osservò nell'VIII Caso. Pare dunque che l'aria penetri nel sistema ventricolare con maggiore facilità se introdotta per via sottooccipitale che per via lombare. Wartenberg crede di aver notato che l'aria immessa per via lombare si espanda più facilmente nei laghi basali che quella introdotta per via sottooccipitale; ciò conforterebbe indirettamente il nostro asserto. Jüngling ricorre alla legge fisica sugli spazi capillari per spiegare il fatto che l'aria immessa per via lombare non entra alle volte nei ventricoli.

Il l. a. introdotto per via lombare raggiunge in condizioni normali dopo pochi minuti le cisterne basali ed il cavo ventricolare. Immesso in tre casi (V, VII, X) per via sottooccipitale, il l. a. si raccolse due volte in quantità considerevole alle cisterne basali e mancò ivi soltanto in una malata di paralisi progressiva (X Caso) ove passò negli spazi subaracnoidei della convessità molto dilatati. In due casi su tre il l. a. sottooccipitale non penetrò nei ventricoli che raggiunse in uno dei due casi nella successiva immissione di altri 10 cmc. per via lombare (X Caso). Se da questo esiguo numero di casi si vuol trarre con ogni prudenza una conclusione, bisognerebbe dire che il l. a. sottooccipitale vada di preferenza nelle cisterne basali amenocchè gli spazi alla convessità non gli consentano ivi una facile ascesa per la eccessiva ampiezza. A differenza dell'aria il l. a. sottooccipitale non entrò dunque sempre facilmente nei ventricoli. Dato lo scarso numero di casi non si può escludere un'incidenza fortuita; ma la spiegazione potrebbe anche esser data da un piccolo difetto di tecnica. Prima di togliere dall'ago di puntura la siringa ripiena di liquor aspirato, si sarebbe dovuto chiudere l'ago per evitare l'aspirazione spontanea d'aria ed il suo ingresso nel cavo ventricolare che modificò le condizioni fisiche per l'espansione del l. a. immesso immediatamente dopo. Per evitare l'errore converrà in successive esperienze tener conto di questo piccolo accorgimento tecnico. Praticamente, ai fini diagnostici, l'entrata spontanea dell'aria assieme al l. a. risulta però senz'altro vantaggiosa.

Il l. a. si presenta nelle prime ore ed anche nel primo giorno successivo all'immissione in parte spesso sotto forma di una fine sospensione (II Caso) che scompare più tardi per formare chiazze più dense e compatte. Nelle assunzioni fatte successivamente il l. a. della base e della convessità non muta posizione, mentre quello ventricolare si sposta spesso facilmente e va da ultimo a raccogliersi di preferenza nelle corna anteriori.

Gli accidenti immediati che sono nell'enc. alle volte intensissimi, mancano

del tutto nel momento dell'immissione di l. a.; l'ammalato non avverte che la puntura. Il Wartenberg registrò però in un caso di introduzione di Jodipina discendente per via sottooccipitale disturbi respiratori con lipotimia e paralisi degli abducenti. L'entrata del l. a. nel cavo ventricolare non provocò nei nostri casi mai alcun inconveniente immediato, sicchè lo si può usare facilmente in soggetti inquieti (bambini, alienati) o molto sensibili ed inoltre in malati molto gravi che non tollererebbero lo choc spesso non indifferente dell'enc. La lunga permanenza del l. a. nell'encefalo consente inoltre frequenti e ripetuti controlli anche a lunga scadenza dall'immissione in condizioni di piena tranquillità del malato, mentre nell'enc. il primo e spesso più importante esame radiologico va fatto tosto dopo l'intervento in condizioni alle volte pietose dell'infermo. Nell'enc. i disturbi immediati (cefalea, vomito, vertigine, sudorazione, collasso) sono in genere maggiori se l'aria viene introdotta per via lombare per il maggior quantitativo di liquor che deve venire estratto; scarsi o quasi nulli sono spesso gli inconvenienti nei casi in cui l'aria non penetra nei ventricoli. Pare dunque che specialmente lo svuotamento del cavo ventricolare ed il suo riempimento coll'aria generi i disturbi immediati; ma vi sono delle eccezioni e ne fanno fede i casi in cui la ventricolografia (cioè l'immissione di aria direttamente nei ventricoli) non reca alcun inconveniente (vedi E. Mingazzini).

Nei primi 2 o 3 giorni successivi all'enc. si notano per lo più rialzi termici, cefalea, vomito, forte linfocitosi nel liquor e qualche volta anche fatti di meningismo che scompaiono poi completamente. Ma anche il l. a. dà sintomi consimili; abbiamo avuto in qualche caso temp. fino a 38°.9, in un altro un marcato meningismo con esantema cutaneo, in un terzo ricompariva il vomito ancora dopo 10 giorni se la malata si alzava dal letto. Raffrontando tuttavia i disturbi dovuti al l. a. con quelli determinati nei nostri casi dall'enc. bisogna convenire che in genere le reazioni nei giorni successivi all'intervento sono minori coll'uso del l. a., e ciò specialmente se si iniettano quantità piccole, p. e., nel I e II caso non si ebbe alcun inconveniente coll'immissione di 2-4 cmc. In due casi trattati col l. a. si ebbe un rapido rialzo di temp. con aumento dei disturbi soggettivi in seguito al trasporto in automobile da un ospitale all'altro. Nella valutazione dei disturbi successivi all'immissione di l. a. non bisogna però dimenticare che spesso anche la semplice puntura lombare è seguita da inconvenienti molesti che non di rado si protraggono per vari giorni.

Nei primi giorni dopo l'introduzione del l. a. riscontrammo una linfocitosi più o meno intensa nel liquor che in qualche caso scomparve dopo un mese del tutto, in altri persisteva in minimo grado ancora dopo alcuni mesi. Interessante è il reperto del V Caso dove dopo 24 giorni il liquor basso era normale, mentre il liquor alto presentava fortissima linfocitosi; dopo due mesi la linfocitosi nel liquor alto si manteneva in proporzioni moderatissime. Nel II caso si ebbe dopo 5 mesi ancora una lieve linfocitosi nel liquor basso, con reperto pressochè normale nel liquor sottooccipitale. In un caso di paralisi progressiva (X) si ebbe dopo il soggiorno di 5 settimane del l. a. nell'encefalo un peggioramento nella reazione mastice, mentre rimase immutata la forte lin-

focitosi. Alcuni autori notarono nel primo giorno dopo l'introduzione di Iodipina una leucocitosi; noi non abbiamo esaminato mai il liquor entro le prime 24 ore dopo l'intervento.

Vari autori hanno voluto seguire le vicende del l. a. immesso nel cavo sottoaracnoideo; gli studi fatti in proposito riguardano quasi esclusivamente il l. discendente fermato nella discesa da un ostacolo oppure raccolto nel fondo cieco del sacco durale; i tedeschi controllarono l'azione della Iodipina (simile al lipjodol) in casi clinici e sperimentalmente su conigli (Peiper e Klose). Secondo questi autori avviene una saponificazione di una parte della jodipina messa a contatto col liquido cef. rach. alcalino; difatti nelle operazioni sul midollo eseguite alcune settimane dopo l'introduzione, la jodipina rivestiva le pareti in sottilissimo strato paragonabile alla brina. Pel Peiper e Klose la saponificazione equivarrebbe ad inattivazione della jodipina che perderebbe con ciò forse la proprietà irritativa sui tessuti contigui. Nei conigli le goccioline di jodipina penetrano nelle vie linfatiche, nel circolo e raggiungono i reticoli capillari degli alveoli polmonari, ma Peiper e Klose non escludono di aver prodotto inavvertitamente lesioni traumatiche del parenchima nervoso che avrebbero facilitato l'entrata della jodipina nel circolo venoso. Albrecht notò dopo la permanenza di jodipina per tre giorni nel cavo subaracnoideo midollare la riduzione del tasso jodico da 35.80 a 33.68 milligrammi in 0.2 cmc. L'eliminazione dello jodio avviene molto lentamente nel l. discendente; in vari casi clinici furono riscontrate traccie di jodio nell'orina ancora molti mesi dopo l'immissione.

Noi non siamo mai riusciti di trovare lo jodio nelle orine, sebbene le ricerche siano state fatte con ogni cura dal chimico prof. Fortuna sul residuo carbonizzato di grandi quantità di orina ed una malata contenesse 20 cmc. di l. a. nel suo encefalo (X Caso). Il minor tasso di jodio nel l. a. di fronte a quello nel discendente (0.10 centigrammi del metalloide per cmc. di olio di fronte a 0.54) rende evidentemente difficile la dimostrazione dell'eliminazione jodica. Va notato che la solita prova coll'acido nitrico e cloroformio, usata per la ricerca dei sali jodici nelle orine, dà un reperto negativo di fronte al l. (che rappresenta una combinazione stabile dello jodio con un corpo grasso) se questi non viene scomposto.

L'ulteriore soggiorno del l. discendente nel cavo sottoaracnoideo determina un'aracnoidite che forma dapprima un leggero velo sul l. e poi una lamina fibrosa con dissepimenti intorno ai quali si notano macrofagi tendenti al riassorbimento dell'olio; questi reperti vennero rilevati dal Laplane (cit. Roger) in 5 casi in cui il l. discendente era rimasto nel fondo cieco del sacco durale da 3 fino a 11 mesi; ed anche dall'Albrecht in un caso di tumore midollare operato due mesi dopo l'immissione di jodipina; questa si era trasformata in tessuto adiposo organizzato ed era attraversata da fibre connettivali (come avviene della jodipina iniettata nei muscoli). Krause notò un processo infiammatorio alle radici che erano state 4 settimane in contatto colla jodipina. Babinski, Iarkowski e Martel trovarono varie settimane dopo l'immissione di l. discendente notevoli aderenze fra il tumore ed il midollo dovute probabilmente ad aracnoidite da lipjodol. Nonne non riscontrò invece alcuna alterazione in-

fiammatoria all'autopsia di un caso in cui era stata introdotta qualche tempo prima la jodipina. Sperimentando su conigli colla jodipina Peiper e Klose registrarono una moderata reazione infiammatoria alla dura ed una raccolta di elementi leucocitari intorno a piccoli focolai necrotici in prossimità del canale centrale. Per il l. a. il Sicard presuppone la perfetta tolleranza delle membrane intra- ed extracerebrali e ritiene che il lungo soggiorno nell'encefalo non possa dar adito ad inconvenienti. Un tanto sostiene anche Schuster che iniettò 2 cmc. di l. a. e discendente direttamente nei ventricoli, nonchè Iacobaeus e Folkenord che vi immisero 2 cmc. di l. discendente.

Nei casi nostri, pur usando dosi considerevoli e di molto superiori a quelle immesse da altri, non si sono verificati inconvenienti lontani per quanto si possa giudicare dall'assenza di disturbi soggettivi nelle malate; passata la reazione dei primi giorni esse non accusarono alcun inconveniente ma non bisogna dimenticare che gli studi sono stati fatti su persone ottuse e non facili a dolersi. Dalle radiografie di controllo la quantità di l. a. risulta in vari casi (non in tutti) diminuita dopo alcuni mesi di soggiorno nelle cavità intra- ed extracerebrali; ma una notevole quantità vi si trova sempre ancora, dopo molti mesi, nel cavo sottoaracnoideo alla base ed alla convessità, nonchè nei ventricoli ove si raccoglie di preferenza nelle corna anteriori; nel II caso il l. a. conserva ancora dopo 7 mesi la facile spostabilità nel cavo ventricolare allargato. Abbiamo già detto nell'esposizione del V caso come convenga esser cauti nel fare confronti tra due immagini radiografiche; si può valersi soltanto di radiogrammi ben riusciti, fatti in proiezione e condizione identica. La visibilità di una minor quantità di l. a. nel radiogramma non dimostra del resto con sicurezza la riduzione reale della massa del l. a. introdotto; se il l. a. perde per il processo di trasformazione chimica e biologica una parte del contenuto jodico e resta invece in situ la parte oleosa (in forma di olio, emulsione, sapone o tessuto adiposo), questa potrebbe sottrarsi al controllo radiologico.

In un caso (X) abbiamo potuto studiare le modificazioni subite dal l. a. per il lungo soggiorno nel liquido cef. rach., in un altro (VIII) venuto a morte, le modificazioni portate dal l. a. ai tessuti circostanti.

Il X caso conteneva da tre mesi 10 cmc. e da 6 settimane altri 10 cmc., in tutto 20 cmc. di l. a. Mediante puntura sottooccipitale vennero estratti 85 cmc. di liquor. I primi 10 cmc. erano leggermente opalescenti con qualche singolo polviscolo bianco sospeso nel liquido; i secondi 10 cmc. si presentavano lievemente intorbiditi con una maggior quantità di particelle biancastre sospese; le successive frazioni erano sempre più torbide, le ultime addirittura biancastre, con un'infinità di corpuscoletti bianchi che in parte si depositavano al fondo dei provini; scarsissima era la quantità di l. a. in forma di goccioline oleose capaci di galleggiare alla superficie del liquor. Il l. a. è stato dunque profondamente trasformato dal lungo soggiorno nel liquido cef. rachidiano. Dobbiamo alla cortesia del chiarissimo chimico prof. Fortuna i seguenti dati più precisi sul liquor ricavato: reazione alcalina; peso spec., a 15°, del liquido centrifugato e filtrato 1007.6. All'esame microscopico del liquor non centrifugato si vedono goccioline di grasso di varia grandezza, minute e minutissime, spesso riunite a grappolo, nonchè grosse masse amorfe di color giallic-

cio che corrispondono probabilmente a particelle di sapone. L'identico reperto si ha all'esame del sedimento depositatosi spontaneamente al fondo dei provini. Nello strato galleggiante alla superficie del liquor moltissime goccioline sono visibili colla semplice lente d'ingrandimento ed al microscopio si ritrovano anche qui elementi di sostanza amorfa. All'analisi chimica si rinvennero su 85 cmc. di liquor filtrato traccie minime di jodio nel residuo di evaporazione carbonizzato, mentre la sostanza depositata al fondo dei provini conteneva jodio in quantità molto apprezzabile.

Una malata (VIII caso) venne a morte circa tre mesi dopo l'introduzione di 10 cmc. di l. a. che all'autopsia venne riscontrato nelle cisterne basali ed alla scissura di Silvio quasi sotto forma di un essudato purulento, nonchè nel cavo ventricolare. All'esame istologico praticato dal dott. Licen (che tratterà l'argomento più diffusamente in una memoria a parte) « le pareti dei ventricoli laterali non appaiono alterate dall'azione del l. a. se si prescinde da una fine punteggiatura rossa intorno ai nuclei dell'ependima alla tinzione col ponceau; soltanto l'ependima dell'infundibulum è a tratti proliferato e nella profondità dell'infundibulum si nota un piccolo nodulo costituito da tipico tessuto adiposo che potrebbe corrispondere a l. a. trasformato; un giudizio definitivo sarà possibile appena a tagli seriali ultimati. La gliosi subependimale, l'ependimite granulare, qualche piccolo focolaio di rammollimento parziale nel *septum pellucidum* e corpo calloso vanno messi a carico della malattia fondamentale, all'infuori dell'azione del l. a. È invece dovuta a questi l'aracnoidite plastica alla base con formazione di tessuto di granulazione ricco di cellule, infiltrato da linfociti e specialmente macrofagi che includono sostanze lipoidi e pigmento giallo. Le pareti delle arterie che attraversano la cisterna sono pure infiltrate da linfociti; un'arteria presenta una cospicua proliferazione avventiziale del tipo della poichilomorfosi del connettivo, mentre l'oculomotore compreso nel taglio è del tutto illeso. Il l. a. alle cisterne basali è stato quasi completamente sciolto dai liquidi fissatori: rimangono nelle sezioni incluse in celloidina soltanto masse amorfe e granulari ».

Dallo studio di questo caso emerge in piena concordanza con i reperti del Laplan (cit. Roger)), Babinski-Iarkowski, Martel per il lip. discendente e del Peiper-Klose, Albrecht per la jodipina, che anche il l. a. può dar adito a processi infiammatori proliferativi da parte delle meningi con le quali è stato più tempo in contatto, mentre dobbiamo imporci per ora delle riserve circa l'interpretazione delle alterazioni alle pareti del cavo ventricolare. Da un'osservazione sola, in cui possono aver concorso varie circostanze nel determinare le alterazioni patologiche, non ci sentiamo autorizzati di trarre conclusioni d'ordine generale, fuorchè quella di andar cauti nel dosaggio del l. a. È ben vero che l'imagine radiologica è tanto più evidente quanto più l. a. vi è stato immesso; ma anche con piccole quantità (2-3 cmc.) si ottengono spesso indicazioni preziosissime, e si possono reiniettare con una nuova puntura altri 2 o 3 cmc. se il primo quantitativo si rivelasse insufficiente per il criterio diagnostico.

Se il l. a. rimasto nel cervello dovesse dare inconvenienti seri, si potrebbe ritirarlo mediante una successiva encefalografia; non si riesce in questo modo

a togliere tutto il l. a. immesso, perchè una porzione non indifferente vi resta appiccicata alle pareti intra- ed extracerebrali; un'ulteriore notevole riduzione avviene poi ancora nei mesi successivi e precisamente una riduzione proporzionalmente maggiore a quella che si osserva nel solito lento processo di trasformazione e di riassorbimento del l. a. Coll'enc. si riesce dunque non solo a sottrarre tosto una parte del l. a. immesso, ma anche ad accelerare alquanto il riassorbimento del l. a. rimasto in situ. Concludendo si può affermare che mentre l'enc. dà spesso disturbi *immediati* gravi, il l. a. non ne dà alcuno; *nei primi giorni* dopo l'intervento tanto l'enc. quanto il l. a. possono recare inconvenienti molestissimi; con ciò resta estinta l'azione dell'enc., mentre coll'uso del l. a. non si è del tutto a riparo di ulteriori inconvenienti *nel lontano avvenire.*

Nei nostri 10 casi non possiamo riconoscere alcuna importanza curativa nè all'enc. nè al l. a.; anzi in una paralitica la reazione mastice peggiorò dopo il soggiorno di 10 cmc. di l. a. nell'encefalo. L'enc. fu seguita in un'epilettica da un accesso convulsivo; un'altra epilettica ebbe uno stato crepuscolare nei giorni successivi all'intervento. In qualche caso di epilessia non contemplato in questo studio, abbiamo riscontrato dopo l'enc. un notevole miglioramento nella frequenza degli accessi ed anche la loro scomparsa per molti mesi a conferma di quanto viene riferito in merito da vari altri autori.

BIBLIOGRAFIA.

Albrecht. *Die röntg. Darstellung von Rückenmarkstumoren mit Jodipin.* M. f. Psy., LX, Heft 1; Centralblatt f. N., 41, pag. 922.

Babinski-Jarkowski. R. N., 1924, II, pag. 649.

Förster. *Encephalograph. Erfahrungen.* Z. f. die ges., N. 94, pag. 512.

Gortan. *Relazione sull'enc.* Atti della Soc. it. di Radiologia. Palermo, 1923.

Herrmann. *Encephalographiestudien.* Ibid., n. 96, pag. 730.

Jacobaeus and Folke Nord. *Air and lipjodol as contrast agents for Roentgendiagnosis.* Acta radiolog., III, pag. 367.

Jnglessis. *Ueber Kapazitätsunterschiede der l. und r. Hälfte am Schädel beim Menschen.* Z. d. die ges., N. 97, pag. 354.

Jüngling. *Sind die for. Magendie und Luschkac offen oder nicht?* C.blatt f. Chirurgie, 1925, pag. 1299.

Krause. C.blatt f. N., 41, pag. 924.

Mariel. R. N., 1924, II, pag. 649.

Mingazzini E. *L'importanza della ventricolografia e dell'enc. nella diagnostica delle affezioni chirurgiche cerebrali.* Riv. otoneuroof., II, fasc. 2.

Nonne. *Ueber das Schiksal des Jodipins im Subduralraum.* M. m. Woch., 1925, pag. 1054.

Peiper und Klose. *Ueber die Grundlagen einer Myelographie.* Arch. f. klin. Chir., 134, Heft 2/3.

Rimbaud, Lamarque et Jambon. *Lipjodol ascendant intraventriculaire.* Journal de Radiologie, IX, pag. 450.

Roger. *Les épreuves lipjodolées sous-arachnoidéenne et épidural de Sicard.* Paris Méd., XV, 4.

Schuster. *Ventriculographie mit Lipjodol.* Kl. W., 1925, pag. 2064.

Sicard. R. N., 1924, II, pag. 611; Ibid., 1925, I, pag. 77.

Wartenberg. *Encephalogr. Erfahrungen.* Z. f. die ges. N., 94, pag. 585 e M. m. W., 1925, pag. 1489.

Weigelt. *Studien zur Pathologie und Physiologie des Liq. cerebrospin.* Fischer, 1923.

IV.

COMMENTI.

A proposito della relazione del prof. Pontano su "l'ascesso epatico amebico,,

(*Policlinico*, Sezione Medica, fasc. 4° - 1° aprile 1926).

Esprimo la mia gratitudine al prof. Pontano per aver trasportato, secondo il consiglio del Presidente dell'Ordine dei Medici, la nostra polemica del giugno u. s. dal giornale quotidiano in sede più appropriata, cioè nella nobilissima palestra scientifica che è il *Policlinico* con grande vantaggio della conoscenza storica della dissenteria e della cura emetinica delle sue complicanze.

Quantunque il Pontano taccia di quella nostra discussione, ed eviti accuratamente di nominarmi facendosi al largo col solito sussiegno per trattare l'argomento in modo generale, pure da tutto il contesto risulta chiaramente l'intenzione polemica di rispondere agli appunti da me fattigli, e di riparare alle dimenticanze dei suoi precedenti lavori.

Riassumo brevissimamente per l'intelligenza dei lettori la polemica svoltasi sul *Messaggero* del 13 e 21 giugno 1925. Ad un medico anonimo che, prendendo occasione da alcune recensioni fatte ad un mio libro (« Il Volto di Michelangelo scoperto nel Giudizio Finale », Bologna, Zanichelli) restituiva al Pontano il merito di avere introdotto in Italia il cloridrato di emetina nella cura della amebiasi, io rispondeva rivendicando a me stesso tale priorità, ed aggiungendo che il Pontano nei suoi lavori aveva voluto deliberatamente trascurare il mio contributo pur conoscendolo per avermelo richiesto prima delle sue pubblicazioni. Intervenne il Pontano a sostenere che egli non aveva alcun dovere di citarmi perchè mentre io mi ero occupato della dissenteria, egli invece aveva proposto « *per primo* e con successo la cura emetinica dell'ascesso epatico dissenterico costituito, malattia che fino allora si considerava di spettanza chirurgica ».

Risposi io che la scusa non era legittima poichè egli aveva scritto sulla stessa malattia, cioè la dissenteria amebica (1) pur se *complicata* con ascesso epatico, e sullo stesso medicamento, cioè il cloridrato di emetina; e soggiungevo che nel mio lavoro del 1913 era già riferita l'applicazione dell'emetina alla cura dell'ascesso epatico e che quindi questa sua pretesa priorità del 1918 era insussistente.

Risponde ora dopo 10 mesi il Pontano precisando ancora e *distinguendo*: I due argomenti sono assolutamente differenti perchè « l'ascesso epatico non è una complicanza, bensì una localizzazione della amebiasi ». Distinzione sottile in verità, tanto sottile e artificiosa che potrebbe diventare evanescente. Ma non è proprio lui Pontano che nei precedenti lavori ed anche in questo (pagina 178) parla sempre di « complicanzè ascessuali »? E ad ogni modo lo esimeva forse questa sua concezione del 1926 dal dovere di citarmi nel 1918?

Ben altro d'importante però si rileva all'attenta lettura di questa relazione del Pontano. Qui per la prima volta vediamo ricordato da lui il nome del Rouget accanto a quello di altri autori che nel 1913 si erano occupati della cura emetinica dell'ascesso epatico, ed anche costituito, ma, distingue ancora il Pontano, già perforato. Ora questi nomi, non escluso quello del Rouget, erano già apparsi nel mio lavoro del 1913. Il Pontano è costretto quindi ad abbandonare una dopo l'altra le varie posizioni della sua priorità. Sperava di poter mantenere quella generica dell'ascesso epatico, ma dovette subito ripiegare su quella dell'ascesso epatico *costituito*, donde si rifugia ora in quella dell'ascesso epatico costituito sì, *ma non perforato*. Ma anche da quest'ultima trincea lo scaccerà, vendicandosene, quel tale occhio della storia, la derisa cronologia. Infatti a pagina 191 abbiamo una dichiarazione preziosa ed esplicita. Scrive il Pontano: « Solo

(1) Uno dei lavori del Pontano è intitolato: *La dissenteria amebica e le sue complicanze*. Policlinico, Sezione pratica, 1918, n. 48.

un numero *limitatissimo* di autori dal 1917 al 1920 ha portato un contributo *modesto* per numero di casi, col quale si dimostrava che l'ascesso epatico, costituito, controllato con la puntura esplorativa, guariva con la sola cura medica ».

In questo passo veramente aureo noti il lettore come il Pontano, costretto finalmente a far cenno di questi autori, si guardi bene dal nominarli (ed erano tanto pochi!...), e cerchi abilmente di svalutarne a priori il contributo appellandolo modesto. Io però posso aggiungere che, a parte i lavori già citati da me nel 1913 tra cui quello del sullodato Rouget dal titolo suggestivo ed inequivocabile: « Le chlorydrate d'émétine contre les abcès amibiens du foie », basta sfogliare il recente volume del Mayer: « Exotische Krankheiten » (Berlin, 1924) per vedere come la cura medica dell'ascesso epatico era adottata almeno fin dal 1916 nell'Istituto per le malattie tropicali di Hamburg. Infatti nel volume del Mayer è riprodotto a pagina 60 il grafico della temperatura di un caso di ascesso epatico curato con l'emetina e con grande successo nel gennaio 1916.

Ben si apponeva quindi l'Arcangeli quando nella seduta dell'Accademia Medica di Roma in cui il Pontano comunicava i suoi primi casi (26-5-1918), lo avvertiva che la cura emetinica era già stata praticata da altri.

Il Pontano dunque non è già, come egli aveva sostenuto imprudentemente nel giugno scorso, il pioniere della cura medica dell'ascesso epatico, ma è soltanto un seguace, convinto e tenace se vuolsi, ma tardivo e intransigente specie nei primi lavori in cui l'ascesso epatico sembrava quasi una preda che i medici dovessero accanitamente contendere ai chirurghi.

Ridotto quindi al suo giusto valore il merito del Pontano, mi sia lecito fare una affermazione che ripugna alla mia modestia, ma che è necessaria, e cioè che una qualche influenza sulla sua profonda convinzione dovette pure averla il mio lavoro che io, appunto per dare il massimo rilievo al meccanismo di azione del medicamento, avevo intitolato « La Chemioterapia della dissenteria da amebe » (*Pathologica*, N. 113 del 15 luglio 1913), trascurando nel titolo pure l'importanza e la novità del mio contributo clinico.

In quel mio studio al quale rimando il lettore che mi perdonerà l'auto-citazione anche perchè, leggendolo, vi riconoscerà il nucleo di qualche pensiero svolto dal Pontano nelle sue pubblicazioni, io scrivevo con una certa enfasi, ma giustificata: « Noi ci troviamo di fronte ad uno dei più grandi trionfi della Chemioterapia, la nuova e grande via maestra aperta da Ehrlich, e che menerà indubbiamente alla meta ideale della cura dei morbi inguaribili finora. Nei sali di emetina noi ritroviamo invero le qualità essenziali dei preparati chemioterapici. Il cloridrato di emetina infatti è fornito di un parassitotropismo squisito per le amebe, poichè le uccide in vitro anche in soluzioni debolissime 1/10.000, e nell'organismo le uccide non solo nella profondità delle cripte intestinali, *ma anche nel pus degli ascessi epatici* ».

E in quel mio studio non ignorato dal Pontano io ragionavo ancora dell'organotropismo minimo dell'emetina col quale mi spiegavo la sua innocuità e della emetinresistenza amebica e del come bisogna vincerla aumentando le dosi del medicamento che io per primo portai a grammi 0.10 al giorno, mentre il Rogers mi consigliava di non superare i 7 cgr.

Avendo io dunque 5 anni prima degli studi del Pontano descritto per primo l'amebiasi intestinale in Italia con due casi di cui uno *autoctono* ed uno importato, ed avendo adoperato per primo in Italia il cloridrato di emetina del quale illustrai il meccanismo chemioterapico di azione, proclamandolo « infinitamente superiore alla chinina e al salvarsan », era poi eccessiva pretesa la mia di vedermi ricordato negli studi di un italiano, del Pontano, che riguardavano gli stessi argomenti, cioè amebiasi e cloridrato di emetina?

Risponda per me l'onesto ed acuto lettore, nella cui mente non vorrei balenasse il vago sospetto che l'ostinato inspiegabile silenzio sul mio lavoro ed anche su quello importantissimo del Boeri seguito al mio, fosse consigliato al Pontano e ad altri da un interesse non precisamente coincidente con quello della Scienza.

Roma, 14 aprile 1926.

FRANCESCO LA CAVA.

*
* *

Poche parole di risposta alle *rivendicazioni* e alle *recriminazioni* del prof. La Cava. Le farò precedere da una dichiarazione preliminare. Nè il prof. La Cava nè la polemica, che egli ama ricordare, hanno dato occasione al mio lavoro del '26; esso nacque unicamente dal suggerimento dell'illustre prof. Alessandri e del prof. Dominici che mi consigliarono di far noto il mio contributo sull'ascesso epatico, in occasione del recente Congresso Internazionale Chirurgico.

Rivendicazioni. — Il La Cava pretende quasi di avermi istradato nella cura dell'ascesso epatico, poichè nel suo lavoro porta una citazione sulla cura emetinica, e crede che i miei lavori siano almeno figli naturali, se non adottivi, del suo contributo del 1913.

È bene documentare con fatti e con date, per tentare di guarire l'animo del professor La Cava esulcerato, per fargli intendere quello che, anche senza ausilio, egli avrebbe serenamente potuto capire.

In un mio primo scritto comparso nel 1918 (vedi *Bull. della R. Acc. Medica*, 1918, fasc. 6-7, pag. 74 e *Policlinico*, Sez. Medica, 1918, pagg. 289-307), intitolato « La cura medica dell'ascesso epatico dissenterico » ho parlato di cura dell'ascesso epatico costituito (pag. 301, *Policlinico*); in uno dei tre casi ho parlato di cura di *ascesso epatico costituito a contenuto bacterico*, pagg. 301-306 (e noti il La Cava che l'importanza della distinzione mi induceva a scrivere in corsivo). Egli può verificare nel libro del Francon (« Les hépatites amibiennes aiguës abortives », Thèse de Paris, 1919) così accurato nella bibliografia, quanta novità era contenuta nelle mie sottili distinzioni. Tale giudizio era riconfermato nel libro del Juspa (Catania, 1921): parlavo della guarigione con la cura emetinica *sola*, *senza vuotamenti*, *senza atti operativi* dell'*ascesso costituito*, perfino dell'*ascesso costituito e con germi coltivabili*, purchè le caratteristiche fossero quelle dell'amebico. Il fatto era nuovo: peccato che il resoconto dell'Accademia non abbia riportato la risposta esplicativa che io diedi in ,al senso e all'Arcangeli e al Galli.

Che a me non fosse ignota l'esperienza di Rogers sugli effetti dell'ipecacuana e dell'emetina nell'epatite amebica e quindi sulla ameba nel fegato, si può rilevare da quanto io riporto a pagg. 295-96 del mio lavoro. I precursori li ho ben riconosciuti e la loro opera ho messa nella vera luce. Voleva il La Cava trovar posto tra questi signori? In nessun modo egli ne aveva diritto: avrei dovuto perciò trovar modo di ricordare che egli aveva in un suo lavoro ripetuto, senza alcuna dimostrazione, quanto Rogers aveva ripetutamente scritto a proposito dell'amebiasi epatica. Mi è sembrato inutile per la gloria e per la genialità del dott. La Cava.

Per evitare lungaggini e il pericolo di essere frainteso, riporto, senza commenti, le precise conclusioni dei miei lavori del 18-19-20.

1) L'ascesso epatico *costituito* guarisce con la *sola cura emetinica*, *senza* operazione, *senza* vuotamento;

2) guarisce perchè *non è un vero ascesso*, ma un prodotto *di un processo necrotico colliquativo*, localizzazione dell'ameba hystolitica;

3) guarisce, anche *se vi sono germi complicanti*, purchè il carattere necrotico non sia modificato;

4) non esiste uno stadio presuppurativo, come vuole Rogers, curabile con l'emetina, *a differenza* dell'ascesso epatico costituito, non curabile con la sola emetina;

5) i caratteri del prodotto morboso costituiscono uno dei segni più importanti per la diagnosi di natura dell'ascesso epatico.

A tutto questo *mio* patrimonio di lavoro e di idee il prof. La Cava è assolutamente estraneo. La sua lettera velenosetta non mi sorprende: non raramente nella via maestra della vita si incontrano individui che vi ronzano intorno con insistenza, e che, quando altro non possono ottenere, cercano di fare il viaggio con voi e a vostre spese.

Non v'ha dubbio che l'uso dell'emetina, e rispettivamente dell'ipecacuana, nell'ascesso epatico è in discussione da molto più tempo che il La Cava non mostri di credere: egli potrà rivedere la letteratura riportata nei miei lavori e se ne persuaderà; si

persuaderà, leggendo i lavori degli altri (Françon, 1919; Juspa, 1921; Gamna, 1925) che la priorità spetta ai miei contributi *nella dimostrazione della guarigione dell'ascesso epatico costituito, con la sola emetina, senza operazione e senza vuotamento;* rilegga le critiche fatte al mio lavoro (Simoncelli, *Policl.*, Sez. Med., 1919 e *Bull. of Trop. Diseases* del 1919) e si persuaderà che le mie concezioni non erano tardive, se pur intransigenti!

Recriminazioni. — Lamenta il prof. La Cava di non essere stato da me citato.

Scrivendo sulla *terapia medica dell'ascesso epatico dissenterico*, non ho ricordato il nome di coloro, che seguirono, in tutti i paesi, *il metodo Rogers* nella cura *della dissenteria amebica;* quindi nemmeno il nome del prof. La Cava, che *aveva applicato il metodo Rogers in due casi* di dissenteria amebica. La citazione sarebbe stata estranea al mio compito. Ho largamente ricordato invece l'opera di coloro, i quali le proprietà curative dell'emetina hanno provato *nella terapia della localizzazione epatica dell'ameba.* Fra questi numerosi autori a pag. 1 del mio lavoro ne cito 41. Fra essi non potevo comprendere il prof. La Cava, il quale, nel sullodato contributo « su due casi, ecc. » riporta, sulla dissenteria amebica e sull'ascesso epatico, *non idee proprie* (come egli fa credere al lettore) *ma quelle di Rogers* (da me tanto citato!), sul valore dell'emetina sull'ameba, in vitro, nell'intestino, nel fegato!

Naturalmente ho tra gli altri ricordato il Rouget, che, nel '13, comunicò alla *Société méd. des Hôp. de Paris* e precisamente il 18 aprile (*Bull. et Mém.*, pagg. 909-913) un « *Abcès amibien du foie traité par la ponction evacuatrice* (attento prof. La Cava!) *et les injections souscutanées d'émetine* (*guérison*) ». È questo il titolo della comunicazione del Rouget, e non quello che il prof. La Cava gli attribuisce. Sono inesattezze, in cui naturalmente cade chi cita di seconda mano, e niente di male! Il male è che il titolo, trasformato dal La Cava in quello « *Le chlorhydrate d'émetine contre les abcès amibiens du foie* », da lui qualificato come *inequivocabile e suggestivo*, se non è equivoco, è errato, e se è suggestivo, suggerisce cosa diversa dalla verità!

Nessuna perversa ragione ho mai avuto, nè ho, a malgrado delle aggressioni di lui, contro il prof. La Cava; ho il solo torto di essermi rifiutato di citarlo quando non cadeva a proposito; ma egli troverà il suo nome citato nel mio lavoro sulla dissenteria amebica in Italia, tra parentesi è vero, ma in compagnia di Ascoli M., di Gabbi, di Boeri.

Se si adombra per *quella parentesi*, prometto che in una prossima favorevole occasione la leverò.

Un ultimo chiarimento al prof. La Cava.

Per non citare che gli uomini di maggiore autorità, ricordo che Chauffard nel 19 (v. Françon, *Les hépatites amib.*, Thèse de Paris, 1919), Rogers nel '22 (v. *The Lancet*, 8 aprile 1922) erano ancora favorevoli all'*operazione* o *al vuotamento* e *all'associazione emetinica;* ciò per confermare quella priorità, che è basata sulle mie categoriche affermazioni, non create il '26, ma stabilite nel '18. Aggiungo anzi che Chauffard, nel '25, per essere riuscito, con la sola cura emetinica, a guarire un grosso ascesso epatico, cioè, per avere ottenuto il resultato, che è la ragione della mia prima comunicazione del '18, magnifica il successo (*Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp.*, 1925, pag. 648) e lo chiama *un fatto nuovo* (*voilà le fait nouveau*) e commenta « *sur l'importance duquel on ne saurait trop insister* »!

Confronti pacatamente il prof. La Cava il proprio lavoro con i contributi numerosi degli altri: troverà che la fitta schiera di autori, che si occupa di ascesso epatico, non ricorda il suo nome; troverà tanti dettagli, che gli sono sfuggiti, e non insisterà forse con tediosa pertinacia nell'accanimento contro di me, che preferisco la ricerca e la constatazione serena dei fatti alla vanità delle rivendicazioni.

T. Pontano.

Roma, 1926 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. Ascoli, dir. e resp.

Anno XXXIII Roma, 1° Luglio 1926 Vol. XXXIII-M (fasc. 7)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Ospedale civile di Udine
Divisione medica femminile diretta dal prof. Papinio Pennato

Contributo allo studio della degenerazione cistica dei reni

per il dott. Ferdinando Majeron, assistente.

È noto con quanta frequenza si possano trovare nei reni delle produzioni cistiche.

La nefrite interstiziale cronica specialmente (rene grinzo genuino), l'atrofia semplice o senile (rene grinzo senile), l'aterosclerosi (rene grinzo aterosclerotico), le cardiopatie organiche (rene grinzo da stasi), in una parola le sclerosi renali d'ogni natura portano assai spesso a tali alterazioni.

Nel giro di pochi mesi, ho avuto occasione di osservare quattro casi, in soggetti di età molto avanzata, in cui i reni si presentavano tipicamente policistici con un reperto macroscopico quasi identico: reni un po' piccoli, di consistenza aumentata, a superficie esterna irregolare o per rugosità o per sporgenza di piccole cisti, scapsulabili con una certa difficoltà poichè dei pezzetti di sostanza corticale restano aderenti alla capsula. Alla superficie di sezione numerose piccole cisti sparse per lo più nella sostanza corticale, della grandezza al massimo di una nocciuola, a contenuto liquido, giallo citrino o più chiaro ancora; in un caso (vecchia marantica e pneumonica di 81 anni) il contenuto delle cisti del rene destro è purulento. Le cisti si presentano separate

da tratti più o meno larghi di parenchima evidentemente duro e retratto, hanno rivestimento epiteliale, non comunicano affatto fra loro. La sostanza corticale è notevolmente ridotta e poco distinta dalla midollare; le vie escretorie sono normali. Tutti gli Autori sono d'accordo circa il meccanismo di formazione di queste cisti. Il prof. A. M. Luzzatto che di queste, come delle altre produzioni cistiche renali, ha potuto fare uno studio completo e molto accurato, ci dà il reperto microscopico di numerosi casi.

Ogni cisti deriva o da un canalicolo urinifero o, più raramente, da una capsula del Bowmann: l'ostruzione di un canalicolo da ispessimento, retrazione e sclerosi del connettivo pericanalicolare, oppure da accumuli di epiteli, sangue, masse colloidi nel suo lume, porta al ristagno d'urina e quindi alla dilatazione della parte soprastante del canalicolo ed eventualmente anche della capsula del Bowmann.

Successive alterazioni avvengono poi anche nella porzione retrodilatata cosicchè tutta la parte alterata viene isolata e messa fuori funzione; il contenuto della cisti così formatasi, dapprima urinoso, subisce varie modificazioni mentre per trasudazione dai tessuti vicini, per lo più in preda a processi flogistici, può aumentare considerevolmente di volume.

Identica patogenesi riconoscono le cisti isolate del rene, le cisti sierose, le quali si differenziano dalle comuni cisti del rene grinzo perchè più grandi, meno numerose e dovute a processo infiammatorio interstiziale meno diffuso e pronunciato.

Furono descritte anche delle cisti derivanti da dilatazione degli spazi e dei vasi linfatici e dette perciò cisti linfatiche. Esse sono rivestite da un sottile strato endoteliale anzichè epiteliale, sono poste negli interstizi del tessuto tra canalicolo e canalicolo e senza alcun rapporto con questi, accompagnano i vasi lungo il loro decorso. Il prof. Luzzatto ne vide ed illustrò in quattro casi.

Sostanzialmente diverse e tutt'altra cosa sono le cisti parassitarie, le cisti idatidee, le cisti dermoidi che si rinvengono nel tessuto renale con estrema rarità.

Non occorre poi dire che tutte queste formazioni cistiche non hanno nulla a che fare con le alterazioni renali consecutive alla ritenzione di urina nei canali escretori.

Per quanto anche qui trattasi di ristagno da ostruzioni, per quanto anche un'idronefrosi al suo ultimo grado, possa trasformare un rene in un corpo irregolare, bernoccoluto, disteso ed elastico facilmente confondibile, al suo aspetto esterno, con un rene in preda a degenerazione cistica, tuttavia, a parte la concomitante dilatazione del bacinetto, riesce facile constatare, alla sezione, come tutte le sacche ed anfrattuosità idronefrotiche, sepimentate più o meno estesamente dalle colonne del Bertin, comunichino fra di loro e colle vie escretrici e come aperta una tutte le altre si affloscino. Ho potuto osservare recentemente questi fatti in un caso interessante d'idronefrosi congenita da impervietà dello sbocco ureterale in vescica, in un lattante, che illustrerò in altra breve nota.

Ma, da tutte le alterazioni renali cui ho fugacemente accennato si allontana senza conservare, a quanto sembra, alcun punto di contatto la vera degenerazione (Hfeland) o trasformazione (Cruveilhier) cistica renale, della quale ho avuto occasione di osservare un caso che non è certo privo d'interesse clinico ed anatomopatologo per quanto modesto possa essere il contributo derivabile all'eziologia e patogenesi, lati più oscuri, di questa forma morbosa.

Tuttavia la rarità del caso, la purità di esso da associazioni morbose di altri organi, il grado di evoluzione cistica e volumetrica, la durata della vita compatibile con un ricambio ridotto al minimo, l'ipotesi molto probabile della congeneità della forma, mi sembrano ragioni sufficienti per uno studio accurato e, il più possibile, completo.

L'ammalata M. C. fu più volte in cura nel nostro Reparto e ne venne a morte il 15 agosto del corrente anno all'età di 39 anni.

Nulla d'importante e sicuro si rileva nel suo gentilizio: la madre di 83 anni è vivente e sana, il padre morì per polmonite a 75 anni; era sofferente di stomaco e, dopo i 50 anni, dedito all'alcool.

I collaterali, tutti viventi (quattro fratelli e tre sorelle) negano malattie d'importanza: due sorelle affermano di andar soggette con una certa facilità ai dolori lombari e si ritengono, per usare le loro stesse parole, « deboli di reni ».

Fu notato che fin da fanciulla la paziente aveva un'andatura un po' irregolare che lontanamente ricordava l'anserina, era di carattere irritabile, soggetta a cefalee; per lei, in casa, si avevano dei riguardi particolari.

Ebbe a 14 anni le prime mestruazioni che si susseguirono di poi sempre a periodi un po' antecipati e con qualche irregolarità nella quantità e durata; coniugata a 23 anni, non ebbe figli nè aborti; il marito morì di malattia non precisata sette anni dopo il matrimonio.

Ad eccezione dei piccoli disturbi sopra notati, non accenna ad altro di notevole fino all'età di circa 28 anni. A quest'epoca, secondo quanto racconta la paziente stessa, cominciò ad avvertire un dolore lieve e continuo a sede stabile in corrispondenza dell'ipocondrio di destra.

Qualche tempo dopo, un dolore più forte si iniziò in corrispondenza dell'epigastrio con irradiazione verso l'ipocondrio di sinistra.

Dopo l'inizio di questi disturbi la paziente asserisce di aver avuto di quando in quando delle crisi acute con conati di vomito, emissione di orina color caffè, dolore intenso che la obbligava alla perfetta immobilità in posizione supina. L'uso della ventriera le dava un senso di sollievo; quando invece se ne privava provava un senso di peso e di stiramento come se qualche cosa le cadesse giù.

Fu accolta la prima volta nel nostro ospedale il mese di novembre 1919, circa cinque anni dopo l'inizio dei dolori, con diagnosi di calcolosi renale. Allora in corrispondenza dei due ipocondri, colla pressione anche leggera, si provocava un senso di dolore; si palpavano colla manovra bimanuale i poli inferiori dei due reni e si aveva l'impressione che il polo inferiore del sinistro fosse più voluminoso di quello del destro. Alla laparotomia esplorativa praticata dal prof. Dall'Acqua furono riscontrati ambedue i reni aumentati di volume, alquanto mobili e cistici.

Dopo l'atto operativo continuò ad accusare qualche dolore, intumescenza ai quadranti superiori dell'addome, avvertibile dall'ammalata stessa, specie durante sforzi, edemi frequentemente agli arti inferiori e, di quando in quando, ematuria. Potè tuttavia disimpegnare bene le funzioni di donna di servizio, con poche interruzioni, fino a poche settimane prima del decesso.

Nell'ottobre e novembre 1921 fu nuovamente all'ospedale per pleurite essudativa con modico versamento bilaterale, un po' più abbondante alla base

toracica sinistra ove particolarmente la paziente localizzava il dolore. Le orine scarse all'ingresso e con presenza di albumina, si mantennero durante la degenza, con l'aiuto di qualche diuretico, nella quantità giornaliera di gr. 1600-2000.

Fu licenziata in discrete condizioni dopo cinquanta giorni di degenza.

Nel maggio 1924, colpita da una crisi d'insufficenza renale più grave del solito con dolori, vomito, cefalee, formicolio agli arti, ematuria, fu ricoverata d'urgenza per la terza volta.

All'esame obbiettivo si notò: sfiancati i quadranti addominali di destra, un po' meno quelli di sinistra; tanto a destra che a sinistra un grosso tumore a grosse bozze, un po' dure, elastiche, indolenti. Orina gr. 500 giornaliera, albuminuria, polso 80', resp. 24, apiressia, pressione arteriosa massima 115, minima 90 (Pachon).

Dopo un paio di giorni cominciò a rimettersi ritornando la diuresi a gr. 1600-2000 giornalieri e dopo quindici giorni si licenziò.

Durante gli ultimi mesi gli accessi di insufficenza renale con fenomeni uremici si ripeterono più frequentemente (1-2 volte al mese). Dal gennaio al luglio del corrente anno ebbe quattro o cinque volte ematuria.

Al suo ultimo ingresso nel nostro reparto il 21 luglio u. s. presentava assopimento, vomiti, forte cefalea, edemi, quasi anuria, stipsi. L'urina era macroscopicamente emorragica, conteneva albumina, urea (8 per mille), peso specifico 1010, cellule ematiche in notevole quantità, larghe cellule epiteliali pavimentose a contorni poligonali con uno o più nuclei rotondi, centrali od eccentrici; altri elementi più piccoli a contorno più regolarmente circolare con vacuoli nel protoplasma, pochi cilindri granulosi ed epiteliali.

La pressione arteriosa massima era 100 la minima 80 (Pachon).

Dopo alcuni giorni, mediante purgativi e diuretici, le condizioni migliorarono, si avviò la diuresi, la pressione arteriosa massima salì a 140 restando la minima a 80.

Però questa volta il miglioramento non durò a lungo: ricomparvero con maggiore insistenza i vomiti, l'oliguria, lo stato semicomatoso; l'ammalata perse la vista, l'udito e la favella e, i due ultimi giorni, non emise più di 200 gr. di orina.

Il giorno 14 agosto è presa da un accesso epilettiforme generalizzato, dopo il quale ricade in coma. La notte ed il giorno seguente gli accessi si susseguono l'un dopo l'altro e, durante uno di questi, decede il giorno 15 agosto alle ore 20.

Questa, brevemente riassunta, la storia clinica: da essa emergono subito alcuni fatti che mi piace fin d'ora annotare. Siamo dunque davanti ad una grave e profonda alterazione di ambedue i reni, riscontrata de visu sei anni prima e rivelatasi in modo certo almeno undici anni avanti l'esito finale.

Alla prima constatazione medica, cinque anni circa dopo l'inizio conclamato dei disturbi, le lesioni appaiono già assai considerevoli, non solo ma si nota di già all'esame clinico esterno un particolare che avrà la sua conferma sei anni dopo all'autopsia: il polo inferiore del rene sinistro più ingrossato, più voluminoso di quello del destro. Ciò significa che le lesioni erano fin d'allora molto progredite e che scarsa ne è stata l'ulteriore evoluzione negli anni seguenti. Indubbiamente anche all'epoca in cui all'ammalata si manifestarono i primi preoccupanti disturbi, la malattia doveva essere molto avanzata, tant'è vero che la paziente ricorse già allora alla ventriera per evitare un senso molesto di peso e di cascamento.

Pertanto, quantunque l'anamnesi sia quasi muta fino all'età di 28 anni, l'inizio della malattia deve risalire ad un'epoca di molto anteriore; e poichè l'indagine anamnestica esclude assolutamente ogni fattore cui si possa, sia pure solo in via di supposizione, attribuire dalla nascita in poi la determinazione della forma morbosa, ritengo di poter avanzare fin d'ora l'ipotesi della congeneità della malattia. È noto che a spiegare la patogenesi della degenerazione o trasformazione cistica propriamente detta, furono emesse varie teorie

delle quali dirò in seguito. Resta intanto ben stabilito il decorso quanto mai lento ed insidioso della forma, il suo lungo periodo di latenza, l'evoluzione quasi insensibile di profonde trasformazioni tanto che spesso il reperto di reni cistici è stato fortuito all'autopsia e spesse altre volte allo scoppio improvviso dei primi sintomi è seguita immediatamente la morte.

Le possibilità di vita, senza gravi perturbamenti e squilibri, sono dunque compatibili con alterazioni veramente di alto grado di un organo così importante qual'è il rene, che in siffatte condizioni resta ancora capace di bastare ad un minimum di ricambio.

Vedremo in seguito se a questo minimum di funzionalità provvedano residui di tessuto sano oppure il tessuto patologico medesimo.

A malattia conclamata, la nostra paziente andò soggetta frequentemente ad accessi di insufficenza renale che si manifestavano con dolori intensi a tipo colico, oliguria od anuria, vomiti, fenomeni d'uremia, ematuria. Quest'ultima per lo più metteva fine all'attacco ed allora l'ammalata, a suo dire medesimo, ricominciava a star meglio. Gli accessi si susseguirono con crescente frequenza e, come due volte fu constatato, per il tempo della loro durata il polso si faceva lento e raro e la pressione differenziale, indice forse il più importante delle condizioni del circolo, si riduceva al minimo (20-25 Pachon). Avevamo dunque un forte indebolimento e rallentamento della corrente circolatoria generale e particolarmente forse nel campo del circolo renale; un'irrigazione in questo affatto insufficente se non addirittura ristagno e quindi l'anuria. Era ciò dovuto ad improvvisi ostacoli, ad aumentate resistenze in questo circolo, vinte al fine dall'emorragia?

Certo è che riapertosi il circolo, riattivatasi la diuresi e sia pure anche coll'aiuto di una derivazione intestinale, spesso ottenuta artificialmente mediante purgativi, le condizioni dell'ammalata miglioravano subito e seguivano periodi di quasi completo benessere. La ragione vera di queste alternative non è facile a stabilirsi con esattezza; essa va ricercata probabilmente nell'attività filtrativa e secretiva delle membrane ed epiteli renali, in gran parte alterati e facilmente soggetti ad esaurirsi nelle loro funzioni.

Abolita o quasi la diuresi, si ricadeva nei fenomeni uremici; riattivatasi questa, e di solito anche abbondantemente (1500-2000 gr. nelle 24 ore), il bilancio di un ricambio certamente modesto poteva ottenersi abbastanza bene.

Ed ecco ora il reperto della necroscopia:

Nutrizione generale scarsa, normali gli organi del torace, cuore non ipertrofico (base cm. 10.5, ventricolo sinistro cm. 11, ventricolo destro cm. 10.5 (metodo De Giovanni), spessore del ventricolo sinistro mm. 12, spessore del ventricolo destro mm. 3). Non lesioni endocardiche, circonferenza aortica subito al di sopra delle semilunari cm. 7.5: lievissime e piccole macchie di ateromasia.

Aperto l'addome, appaiono subito lungo i quadranti laterali, due enormi masse allungate, bernoccolute che dagli ipocondri si estendono in basso sporgendo per buon tratto nel grande bacino. Ricoperte da sottile lamina peritoneale che ne segue le irregolarità, esse si approfondiscono superiormente, insinuandosi, a destra, dietro il fegato ed a sinistra dietro la milza ed il pancreas. La parte superiore delle due masse risulta così molto più fissa e profonda che non la parte inferiore, la quale viene superficializzandosi ed acquistando maggiore mobilità e facile palleggiamento.

Più mobile e superficiale è la grossa bozza arrotondata costituita dall'estremo inferiore del rene sinistro.

Questo è percorso dall'alto al basso per i suoi due terzi inferiori dal colon discendente che si applica senza mesocolon contro la sua faccia anteriore. Nel terzo superiore, coda del pancreas e milza premute dal di dietro in avanti ricevono, dalle numerose cisti, corrispondenti impronte, concave circolari.

A destra, il fegato appare un po' ridotto di volume, ricacciato in alto ed in avanti contro il diaframma e la parete costale, dalla quale non deborda. Il lobo sinistro del fegato si presenta atrofico e piccolo ed affatto fibrosa la sua estremità sinistra (atrofia da compressione).

Anche sulla faccia inferiore del fegato le cisti renali hanno lasciato le loro impronte.

L'asportazione della massa renale destra, legata solo da scarse aderenze al suo polo superiore, si compie abbastanza facilmente; maggiori difficoltà si hanno a staccare il polo superiore del sinistro spinto molto in alto e tenacemente aderente al diaframma mediante tessuto fibroso che lega insieme anche l'estremità superiore della milza.

A carico degli organi del bacino nessuna lesione rilevabile ad eccezione di un piccolo fibroma sottosieroso della grandezza di una noce sulla faccia posteriore dell'utero presso il fondo.

In complesso adunque, a prescindere dal reperto renale, l'autopsia è, per il resto, negativa: si escludono alterazioni cistiche in ogni altro organo; i visceri in genere, compressi e ricacciati dalle voluminose masse renali, si presentano un po' ridotti di volume ed atrofici in certi punti. I reni non si riconoscono più: come è stato detto in consimili casi, essi appariscono veramente, all'ingrosso, come due voluminosi grappoli d'uva cogli àcini a vario grado di maturità. I nostri due grappoli però sono particolarmente irregolari ed anche differenti l'uno dall'altro nella loro conformazione esterna: cilindroide il sinistro e maggiormente esteso nel senso della lunghezza, irregolarmente parallelepipedo il destro ed alquanto schiacciato nel senso antero-posteriore evidentemente per il peso del fegato che gli sovrastava.

Essi presentano i seguenti dati:

RENE DESTRO	Peso		Kgr. 1.630
	Lunghezza		cm. 28
	Larghezza	Polo sup.	cm. 12
		Polo inf.	» 15
	Spessore o diam. antero-post.		cm. 8
RENE SINISTRO	Peso		Kgr. 1.700
	Lunghezza		cm. 30
	Larghezza	Polo sup.	cm. 12.5
		Polo inf.	» 11
	Spessore		» 9

La loro superficie è tutta cosparsa di rilevatezze regolarmente sferiche od emisferiche o un po' irregolari per sovrapposizione di una all'altra, delle più varie dimensioni, di consistenza duro-elastica, di svariati colori. Di queste produzioni, che si rivelano subito per bozze cistiche, se ne contano a centinaia solo alla superficie esterna; le più grandi localizzate specialmente alla faccia anteriore e verso il polo inferiore, misurano 7-8 cm. di diametro; da questo massimo si passa gradatamente a dimensioni più piccole fino ed oltre il limite della semplice visione.

Il colore, come abbiamo detto, varia dall'una all'altra e dalle tinte chiazze e trasparenti si passa insensibilmente al gialliccio, al bruno, al nero.

A dare un'esatta idea della complessa configurazione delle due masse e della loro colorazione, valgono, meglio di qualsiasi descrizione, le figure che ho fatto riprodurre fedelmente a metà della grandezza naturale. (Vedi fig. 1 e 2 nella tavola a colori). Le glandole soprarenali si vedono come piccolo lembo sperduto sull'estremità supero-interna di ciascuna massa.

Sezionando il rene, secondo il suo grande diametro e divaricando le due metà (vedi fig. 3 stessa tavola a colori) molto liquido sfugge dalle cavità aperte e si osserva allora chiaramente quanto è stato descritto dai vari Autori e specialmente bene dal Rayer, dal Brault e dal nostro Luzzatto: tutta la massa è costituita da molteplici concamerazioni, rotonde o subrotonde, delle più svariate grandezze, stipate o protundenti le une nelle altre ma affatto indipendenti fra loro, separte da sottili tramezzi membranacei quasi sempre trasparenti.

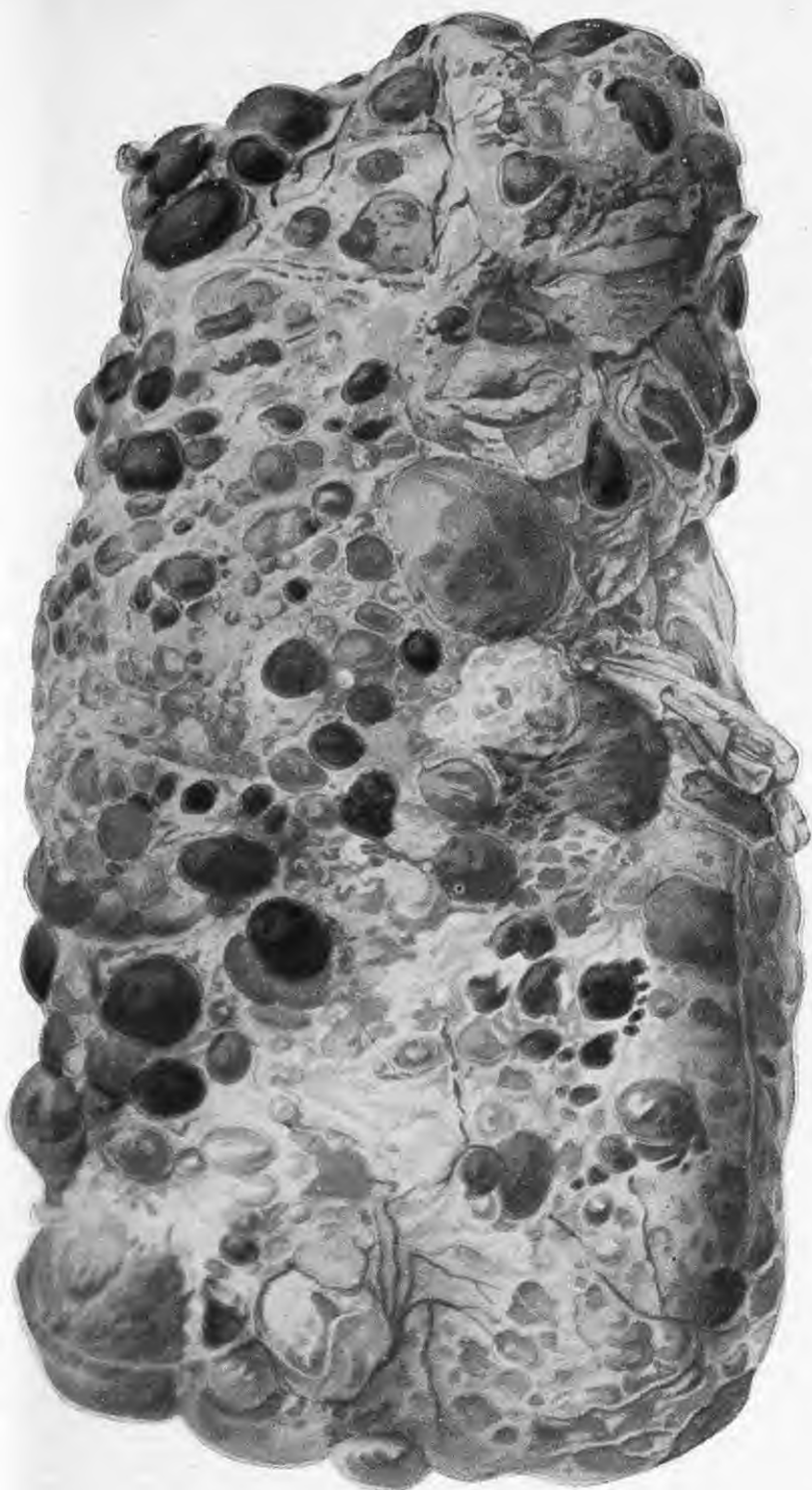



Fig. 1.

Fig. 2

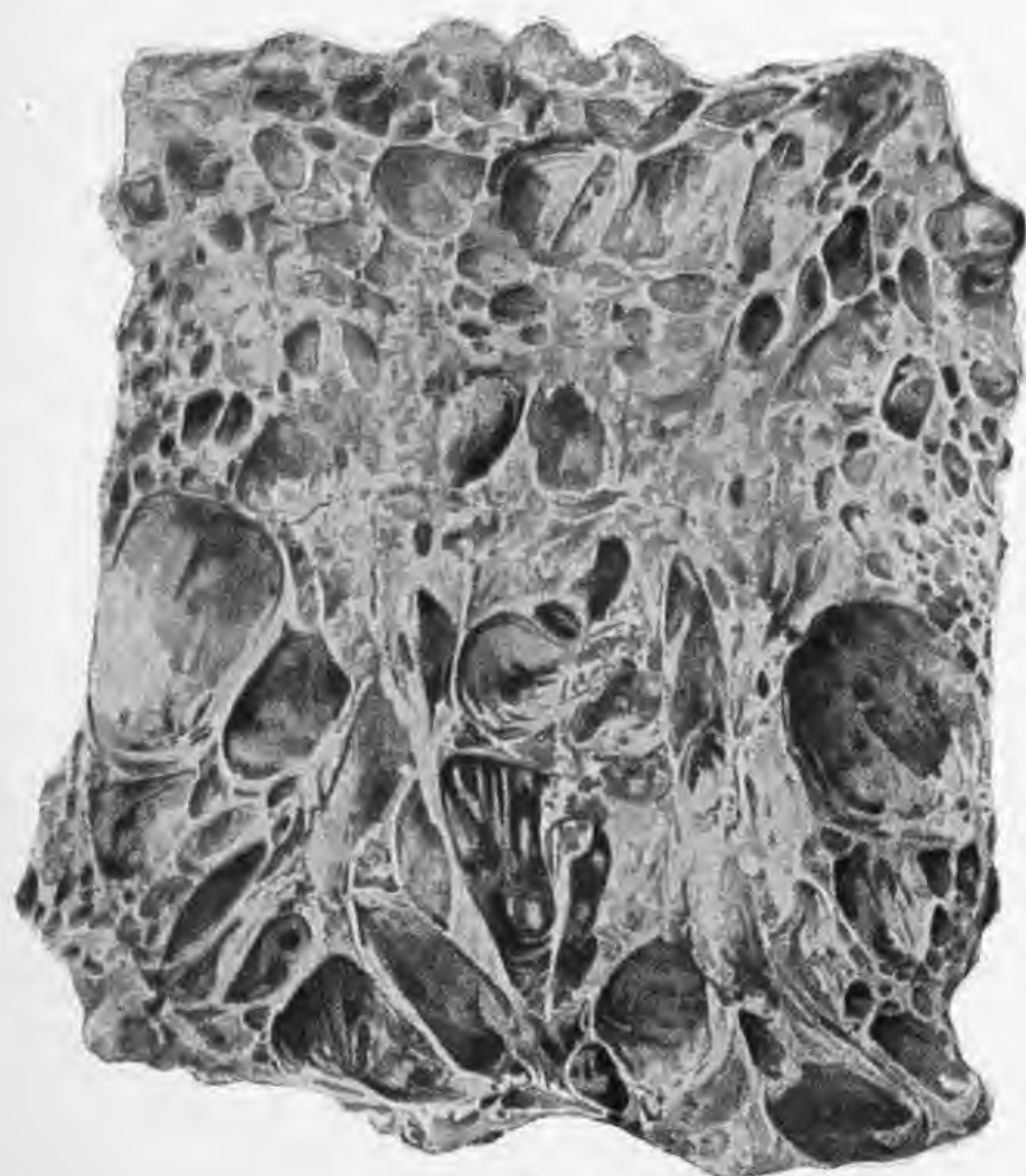



Fig. 3.

Fig. 1. — Rene destro. Aspetto esterno. (Metà della grandezza naturale).

Fig. 2. — Rene sinistro. Idem.

Fig. 3. — Sezione longitudinale del rene destro.

Poche e piccole isole di tessuto renale, invase anch'esse da minutissime cisti, sembrano intravedersi nella metà inferiore del rene destro; manca lo stroma fibroso descritto dagli altri Autori in corrispondenza dell'ilo, la trasformazione cistica, apparendo completa e l'organo tutto d'aspetto cavernoso. L'ilo appare tutto deformato e circondato da grosse bozze cistiche; esso immette in una escavazione abbastanza profonda, il seno, assai irregolare, a superficie ineguale e sollevata dalle cisti che vi sporgono numerose e di varia grandezza. In questo seno è possibile seguire per breve tratto i vasi e la pelvi. I primi si presentano bene sviluppati e di calibro superiore alla norma; si ramificano subito abbondantemente e si perdono fra le cisti. Il bacinetto, di struttura normale (un po' maggiore il sinistro, che misura nel punto di maggior ampiezza un diametro di 6 cm.) fa capo ad alcuni calici, ampi ed abbraccianti ciascuno una grossa cisti attorno alla quale i loro tessuti sembrano addentrarsi. È in questa zona che i sepimenti intercistici appaiono più abbondanti e più spessi. Le cisti hanno contenuto diverso come si vede evidentemente anche dall'apparenza macroscopica: limpido e fluido in alcune, filante e semisolido in altre. Alcune non contengono pigmento ematico, altre ne contengono abbondantemente ed in varie modalità o emoglobina o derivati. Anche il contenuto in albumina è molto vario; il alcune c'è una quantità rilevante di mucina. Dopo la fissazione il contenuto della maggior parte delle cisti si è consolidato in una massa friabile, gelatinosa, facilmente enucleabile dalle cisti sezionate, di color cioccolato più o meno carico, o marrone, o verdognolo o di tinte più chiare.

Le sezioni per la ricerca istologica praticate su diversi tratti del tumore cistico mostrano: aree ovoidali o rotonde di diametro molto vario, limitate da fibre connettive di spessore pure molto vario, piuttosto lasse. Le aree limitate da questi fasci connettivali sono ripiene di elementi epiteliali poligonali o cubici, con nucleo ben colorito, raccolti a cumuli o disposti a lamelle, talora in più strati che tappezzano le singole cavità. In alcune di queste aree si trova una sostanza coagulata, amorfa. La produzione vasale è poco abbondante: alcuni vasi presentano gozzi pieni di emazie. Scarse traccie di tubuli renali e di glomeruli, normali o deformati immersi in uno stroma connettivale formato da fibre variamente ordinate. (Vedi fig. 4, 5 e 6).

***

Prescindendo da fuggevoli accenni in Autori del XVII e XVIII secolo e dalle brevi descrizioni che ne danno Othmar Heer (1790) e Cruveilhier (1829), il primo studio sulla degenerazione cistica dei reni è dovuta a Rayer (1841). Virchow e la sua scuola (1855) se ne occuparono poi particolarmente dal punto di vista istogenetico e Léjars (1888) da quello clinico e diagnostico.

Complessivamente il prof. Luzzatto, nel suo esteso e pregiato lavoro (*La degenerazione cistica dei reni*, Venezia, 1900), ha potuto raccogliere dalla letteratura 85 casi di rene cistico congenito, 13 di rene cistico dei bambini e circa 300 casi di rene cistico degli adulti. A tale statistica, che è certo la più ampia finora compilata, l'Autore aggiunge 25 osservazioni proprie in gran parte eseguite su materiale proveniente dalle raccolte di Istituti anatomo-patologici. Di queste osservazioni 5 si riferiscono alla forma congenita e 20 a quella degli adulti; in ciascuno dei due gruppi un caso appartiene alla patologia comparata (rene cistico congenito di un agnello e rene cistico di un coniglio).

I lavori italiani in proposito precedenti a quello del Luzzatto si riducono a tredici sole osservazioni (Bendandi, Brigidi e Severi, Dalle Ore, Foà, Gior-

FIG. 4. — Regione discretamente sana del rene in cui si vedono qualche glomerulo che presenta lo spazio del Bowmann aumentato e pochi canalicoli immersi nel tessuto patologico. Alla periferia sezioni di cavità cistiche.

FIG. 5. — Veduta d'insieme di cisti areolari confluenti formate da gittate connettivali tappezzate da epitelio. Nel lume di qualche cisti si vedono dei resti cellulari.

dano, Lipari e Piazza, Martini, Marchesini, Mora, Ramoino, Sangalli, Salvioli e Sirleo).

Dal suo copioso materiale di studio, il Luzzatto deduce i varii dettagli clinici della malattia, stabilisce le probabili cause predisponenti quali il sesso, l'età, la professione, la nazionalità, le condizioni occasionanti, ecc., discute se e quando in vita è possibile farne la diagnosi.

Poichè il lavoro del Luzzatto non è forse sufficentemente noto, mi piace riassumerne brevemente le parti principali.

FIG. 6. — Campo microscopico in cui la struttura renale è del tutto irriconoscibile. I contorni di una cavità cistica sono alterati (caduta degli epiteli necrobiotici).

Occupandosi della forma degli adulti, egli la trova con maggiore frequenza negli uomini che non nelle donne, il massimo dei casi si avrebbe dai quaranta ai sessant'anni ed il maggior contingente sarebbe dato dalle popolazioni dei climi freddi ed umidi (Anglosassoni). Così fra le cause occasionanti vengono citate le temperature basse ed umide, i raffreddamenti repentini, il reumatismo, l'artritismo, la gotta, la calcolosi (Lejars).

L'ateroma, l'alcoolismo, il saturnismo sarebbero pure frequenti.

Tutti questi dati però non possono avere che un valore assai scarso essendo reperti incostanti e spesso puramente casuali; di alcuni non se ne vede la ragione. Perciò la vera eziologia del rene cistico resta un'incognita assai oscura e non se ne avvantaggia affatto.

Quanto alla sintomatologia, fra i segni più costanti furono notati: dolori lombari, edemi, albuminuria, ematuria, oscillazioni notevoli nella quantità di urina (dall'anuria a forte poliuria), disturbi del sistema nervoso di natura

uremica, dispepsie, vomiti e, i più importanti di tutti, i dati forniti dall'esame fisico.

Tuttavia il decorso della malattia può essere molto vario: in un quarto circa delle osservazioni raccolte dal Luzzatto il reperto di rene cistico fu fortuito all'autopsia; la morte era avvenuta, il più spesso, o per emorragia cerebrale o per pneumonite o per tubercolosi. Le alterazioni renali non avevano dato in vita alcuna notevole manifestazione.

Per i restanti casi il Luzzatto distingue quattro varietà di decorso: in una prima categoria di osservazioni l'evoluzione è subdola ed insidiosa; «l'affezione decorre molti anni silenziosamente senza dare il minimo disturbo al paziente, quando tutto ad un tratto scoppiano improvvisamente fenomeni gravissimi» che in pochi giorni portano all'esito finale.

Più frequentemente il decorso avviene con una sintomatologia molto analoga e talvolta identica a quella della malattia del Bright; la durata di questi casi è molto varia e va da alcuni mesi a parecchi anni.

In un terzo gruppo i fenomeni più spiccati consistono in ematurie più o meno gravi e dolori lombari che simulano una colica nefritica; il quadro può ripetersi ad intervalli più o meno lunghi e la morte avviene, dopo una durata in media di due-tre anni, per lo più per uremia.

Finalmente vengono considerati i casi di rene cistico unilaterale, 34 in tutto: la loro sintomatologia assomiglierebbe a quella di un tumore addominale, sono quasi sempre passibili di intervento chirurgico che mette fine all'affezione.

Naturalmente tra l'una sindrome e l'altra si possono avere forme di passaggio, ma in genere la distinzione tra esse rimane abbastanza netta.

La diagnosi di degenerazione cistica dei reni in vita è assai difficile, se non impossibile, quando manchi ogni dato fornito dalla palpazione; è possibile invece quando si palpa un tumore renale bilaterale, bernoccoluto, con prominenze sferiche, duro-elastiche. Un tumore renale con questi caratteri, ematuria, dolore lombare, associati insieme, costituiscono, secondo Lejars, i tre segni di certezza che permettono di porre senza alcun dubbio la diagnosi.

La diagnosi differenziale andrà fatta coi neoplasmi dei reni, colle cisti isolate, colle cisti idatidee, coll'idronefrosi, colla calcolosi, con tumori dell'ovaio, con tumori della milza e del fegato.

Com'è noto, la degenerazione cistica dei reni coincide spesso con la presenza di cisti nel fegato, meno spesso, nell'ovaia. Tale fatto militerebbe, secondo alcuni Autori, in favore della genesi neoplastica della malattia.

Ma veniamo pure ora a questa parte che è quella che maggiormente interessa lo studio delle cisti renali, voglio dire alla loro istologia, patogenesi, eziologia.

Il Luzzatto pone una netta distinzione tra il rene cistico congenito e quello degli adulti. Le alterazioni del primo, dovute a malformazione primitiva, a vizio di prima plasmazione sarebbero tali da non permettere al feto alcuna sopravvivenza dopo la nascita, o, al massimo, di pochi giorni.

Il feto nasce morto o viene rapidamente a morte per asfissia o distocia di parto.

All'incontro il rene cistico degli adulti sarebbe sempre acquisito e nella grandissima maggioranza dei casi secondario a nefrite interstiziale cronica che ne sarebbe perciò il vero momento patogenico. In tutti i casi da lui studiati il processo infiammatorio interstiziale fu il reperto costante. Perfino le poche osservazioni di reni cistici rinvenuti in bambini della prima infanzia e spesso lattanti, non vengono dall'Autore classificate in modo certo fra le forme congenite. Non solo ma nessuna differenza anatomo-patologica ed istologica viene riscontrata tra le cisti della vera degenerazione cistica e quelle del rene grinzo, le cisti sierose, le cisti isolate, di cui ho parlato in principio; tanto che tra tutti questi processi l'Autore non ammette che differenze quantitative e non qualitative, e dall'identità delle lesioni ne deduce l'identità della genesi.

Egli dice infatti: « come le cisti di grande volume del così detto cistoma renale, possono trovare forme corrispondenti nelle comuni cisti sierose, così le piccole cisti sierose corrispondono perfettamente alle piccole cavità che si trovano disseminate tra le grandi nel grosso rene policistico, quindi vi sarebbero tra le due forme, che vari Autori e specialmente i più recenti vorrebbero separare nettamente, soltanto delle differenze di grado; per lo più le cavità cistiche sarebbero piccole e scarse, solo in casi eccezionali rappresentati appunto dal grosso rene policistico le cavità si farebbero molto grandi e confluenti »..... « In qualche caso di grosso rene policistico una porzione dell'organo non presenta che piccole e scarse cisti ».

E l'Autore avvalora le sue asserzioni con copiosi argomenti desunti dai suoi reperti istologici.

Ben lungi dal menomare minimamente il valore di questi reperti, del restò corroborati dall'autorità di altri ricercatori, o dal metterne in dubbio la veridicità, devo però dichiarare che dal complesso clinico-sintomatico come dalle ricerche anatomo-patologiche ed istologiche appare chiaro che il caso a noi capitato non riveste siffatti caratteri e quindi non rientra nella categoria che il Luzzatto ed altri stabiliscono per l'adulto.

Infatti non traccie di processi infiammatori, non infiltrazioni parvicellulari, non tratti di connettivo sclerotico si rilevano, nel nostro caso. Tutto l'organo è un sistema di cisti, grandi, piccole, microscopiche tenute insieme da un trauma di connettivo lasso, distribuito uniformemente a tutto l'organo. Macroscopicamente si riconoscono appena traccie di tessuto normale, microscopicamente scarsi resti di glomeruli e di tubuli.

Tale reperto collima piuttosto con quelli descritti dal Foà, Luzzatto ed altri per il rene cistico congenito colla differenza che nei casi di questi Autori esistevano ancora, sia all'esame macro che microscopico, tratti più o meno rilevanti di tessuto normale.

Non mi pare si possa ammettere che un rene antecedentemente sano e di struttura normale possa, attraverso un processo infiammatorio, giungere a trasformazioni tali da perdere quasi ogni traccia e della nefrite interstiziale

e del tessuto normale; nè è ammissibile, nell'ipotesi che il difetto di prima formazione non avesse permesso fin da principio la costituzione degli elementi fondamentali di un rene normale (glomeruli e tubuli) abbia potuto, per 40 anni, effettuarsi una funzione di così alta importanza qual'è quella degli organi emuntori.

L'embriologia ci insegna che primieramente gli organi secretori dell'urina sono affatto separati dagli organi escretori.

Gli studi più recenti su questo argomento hanno infatti appurato i seguenti fatti: dopo il celoma le cui cellule epiteliali primitivamente sono anche incaricate di filtrare l'acqua contenuta nei vasi sottostanti, col progredire dello sviluppo si separa dalla protovertebra il nefrotomo o peduncolo della protovertebra le cui cellule moltiplicandosi si raggruppano in vescicole o in piccole masse piene che costituiscono il cordone nefrogeno. Da questo hanno origine successivamente i canalicoli renali del pronefros, del mesonefros e del metanefros. Questi canalicoli, disposti metamericamente sboccano tutti, meno quelli del metanefros, in un canale collettore comune che è il canale di Wolff che frattanto è venuto formandosi dal mesoderma e che sbocca nella cloaca.

Nel pronefros troviamo ancora separati i glomeruli dai canalicoli, i quali ultimi s'innestano all'estremità craniale del canale di Wolff. I canalicoli del mesonefros ed anche quelli del metanefros presentano invece, al loro inizio, una dilatazione sferica, detta camera glomerurale, in cui viene accolto un gomitolo di capillari (glomerulo). Ma mentre i canalicoli del mesonefros sboccano anch'essi nel canale di Wolff, quando viene a formarsi il metanefros, che è poi il rene definitivo, dall'estremità caudale del canale di Wolff presso il suo sbocco in cloaca si diparte un diverticolo tubulare, a fondo cieco che, in senso opposto alla direzione del canale di Wolff, si avanza cranialmente fino ad immettersi nel tessuto nefrogeno da cui stanno costituendosi i canalicoli del metanefros. Affondatasi in questo tessuto, l'estremità cieca del diverticolo entra in attiva gemmazione costituendo i canalicoli collettori dell'urina sui quali vengono a raccordarsi i canalicoli secretori (del metanefros). Il diverticolo del canale di Wolff non è altro che l'uretere e le sue gemmazioni sono i calici e i canali collettori. Questo processo di formazione dei lobuli renali si continua per una piccola parte anche nei primi mesi della vita extrauterina.

La porzione secretoria d'un tubulo renale (corpuscolo di Malpighi, tubolo contorto, ansa di Henle, tratto di unione) è dunque in una prima fase affatto indipendente e separata dalla porzione escretoria (tubi collettori, tuboli retti, ecc.).

A tutte queste particolarità embriogenetiche Aschoff, Foà ed altri dànno giustamente notevole importanza per la genesi della degenerazione cistica dei reni. Ogni organo, com'è noto, anche di struttura molto più semplice, può andar soggetto per cause che spesso ci sfuggono, a delle alterazioni che si riportano a vizi primitivi di plasmazione. Così se il piano d'abbozzo, abbastanza complicato, dei tubuli renali devia dalla norma, può non avvenire la

congiunzione delle gemmazioni dell'uretere con le gemmazioni dei canalicoli del metanefros e come conseguenza aversi in questi germi stessi l'inizio della degenerazione cistica.

S'intende che l'entità di queste alterazioni primitive come del loro movente eziologico e la rapidità della loro formazione devono variare assai, e dalle alterazioni gravissime, a decorso rapido, che rendono impossibile al feto la vita autonoma, si potrà passare per gradi ad alterazioni meno generalizzate a decorso lento che si continua per un tempo più o meno lungo ed anche per molti anni nella vita extrauterina.

Questa mi sembra l'interpretazione più plausibile del nostro caso.

La barriera che il Luzzatto solleva tra le forme congenite e le forme dell'adulto non mi sembra affatto giustificata. Con tutta probabilità credo di poter affermare la natura embriogenetica delle alterazioni del caso in istudio ed il loro inizio fin da quell'epoca. Non si può negare che dei tubuli uriniferi normali o più o meno anormali abbiano potuto disimpegnare abbastanza bene, per parecchi anni, la funzione di emuntori; questi tubuli sono andati vieppiù degenerando e riducendosi di numero fino ad essere affatto insufficenti alla funzione.

Le cisti si sono formate sotto l'imperiosa e vitale necessità dell'organismo di eliminare insieme all'acqua le scorie del ricambio, i prodotti della disassimilazione e di riduzione, quasi direi in uno sforzo dell'organismo di sostituire, in qualche modo, l'organo normale.

Le cisti si sviluppano perciò maggiormente e di preferenza dove possono espandersi più liberamente, nella direzione delle minori resistenze: faccia anteriore, polo inferiore. Ma essendo gli elementi che le costituiscono in cattive condizioni di nutrizione, esse si deteriorano facilmente, si alterano nelle loro pareti, nel loro contenuto, perdono, se l'avevano, ogni funzionalità, possono rompersi e dare l'ematuria.

Macroscopicamente le cisti più piccole sembrano le più giovani; è probabile perciò che, a sostituire le vecchie, se ne formino continuamente di nuove e che l'accrescimento del tumore sia dovuto oltre che all'aumento di volume delle singole cisti, alla neoproduzione di queste. La cisti microscopica primitiva è da ritenersi infatti, con probabilità, elemento capace di secernere e di filtrare del pari che le vescicole segmentarie del periodo embrionario che vediamo persistere e funzionare per tutta la vita in animali inferiori.

Questa neoproduzione di cisti infine non sembra rivestire alcuno dei caratteri di neoplasia vera e propria; essa risponde, per così dire, a delle esigenze fisiologiche e vorrebbe mantenersi, molto imperfettamente invero, nell'ambito della normale sostituzione e ricambio cellulare. Non proliferazioni abnormi, non tendenza alla diffusione, non accumuli di cellule neoplastiche sono stati riscontrati. Sugli organi coi quali venivano a contatto, le cisti lasciavano delle impronte ma non affatto diffusioni o proliferazioni.

I sostenitori della teoria neoplastica (Brigidi, Severi, Marchesini, Sirleo, ecc.) si appoggiano sul reperto di fenomeni proliferativi epiteliali, di tu-

buli neoformati, di papille intracistiche che darebbero in complesso l'aspetto di un vero adenoma cistico. Senza dubbio di questi tumori si possono trovare nei reni ma, giustamente osserva il Foà, questi tumori cistici dei reni vanno tenuti distinti dai veri reni cistici.

La presenza di cisti nel fegato, nell'ovaia, nel testicolo, nella mammella in coincidenza colle cisti renali, pure invocata a favore della genesi neoplastica della malattia, non sembra avere grande valore. È noto infatti che quasi sempre in questi casi trattasi di cisti da ostruzione, da ritenzione, da sclerosi di questi organi; e come spesso coincide la sclerosi renale colla sclerosi del fegato così delle formazioni cistiche possono coincidere nei due organi. Ma mentre possiamo ritenere che le cisti da ritenzione abbiano analogo se non uguale meccanismo di formazione in ogni organo, le cisti congenite dei reni si riportano probabilmente (od almeno in qualche caso) alla specifica funzione renale e quindi si differenziano da tutte le altre.

Il prof. Sciaky in un suo recente lavoro sui reni cistici, seguendo il parere dei più moderni ricercatori, ritiene di poter riunire in un'unica classificazione tutte le forme cistiche del rene, riferendole tutte alla teoria patogenica della malformazione congenita.

Non v'è dubbio che le comunissime cisti del rene grinzo, del rene senile non possono ritenersi di origine congenita a meno che non si voglia cadere nell'eccesso opposto a quello del Luzzatto.

Per quanto riguarda adunque la patogenesi del nostro caso, scartata la teoria neoplastica, la teoria infiammatoria e le ipotesi minori della ritenzione e della degenerazione colloide o grassa degli epiteli o di tratti più o meno estesi del parenchima, rimane l'ipotesi più probabile della malformazione congenita. Con ciò non credo di escludere che dei processi flogistici abbiano potuto aver parte, fin dall'epoca fetale, nella determinazione delle alterazioni impedendo fin da principio la normale costituzione dell'organo o che durante il lento evolversi delle malformazioni, legate sopratutto alla particolare embriogenesi renale, non abbiano potuto impiantarvisi più o meno estesamente, come sopra un terreno alterato e perciò particolarmente predisposto.

*
* *

Ringrazio vivamente il mio Direttore, prof. Pennato, d'avermi consigliato e guidato in questo studio.

BIBLIOGRAFIA.

Aschoff. *Trattato di anatomia patologica.*
Bloch. Atti della Società med.-chir. di Padova, 1924.
Charcot, Bouchart, Brault. *Trattato di medicina*, vol. V, Torino 1895.
Foà, Cesaris Demel. *Trattato di anatomia patologica*, vol. III, Torino 1920.
A. M. Luzzatto. *La degenerazione cistica dei reni.* Venezia 1900.
Testut. *Anatomia umana*, vol. XI e XII, 1922.
Sciaky. Policlinico, Sez. Pr., 1925.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI PISA
diretto dal Sen. G. B. QUEIROLO

Contributo allo studio della creatininemia nelle nefriti.

Dott. RAFFAELLO MENASCI, assistente.

La ricerca della creatinina ($C_4 H_7 N_3 O$) nel sangue, considerata da parecchi Autori come un fine mezzo di indagine per la valutazione della funzionalità renale, è di data relativamente recente, poichè solo nel 1913, Otto Folin, per il primo, fece conoscere il suo metodo di dosaggio.

Da questa epoca lo studio del ricambio della creatinina nell'organismo, fino ad allora basato esclusivamente sui resultati ottenuti dagli esami di questa sostanza nell'urina, ha avuto notevole impulso per merito specialmente di Autori americani (Myers, Lough, Fine, Campbell, ecc.), i quali, in numerosi lavori, hanno studiato la creatininemia sia allo stato normale che patologico, facendo rilevare il valore diagnostico e prognostico che assume la ritenzione di questa sostanza nel sangue.

Il principio su cui si basa il metodo di Folin per il dosaggio della creatinina nel sangue e la maggior parte degli altri procedimenti che da quello direttamente derivano, è dovuto alla reazione colorata (rosso arancione) che si ottiene con l'aggiunta di soda al siero di sangue già disalbuminizzato con l'acido picrico (Reazione di Jaffé).

Il colore ottenuto si paragona, quindi, con quello che presenta una soluzione di creatinina a contenuto noto.

Con questo metodo il tasso della creatininemia normale oscilla fra i 10-20 milligrammi per litro di siero di sangue, effettuandosi, di solito, il dosaggio sul siero, anzichè sui globuli rossi e sul sangue totale direttamente, perchè si ottengono risultati più costanti (Tcherkoff).

In ogni lesione del parenchima renale, invece, la creatininemia aumenta in modo più o meno considerevole; si ha cioè nel sangue, una ritenzione di questa sostanza, la quale, è in rapporto ed è, quasi sempre, indice della cattiva funzione ed alterazione del rene.

In linea generale oggi si considera come sicura lesione renale una ritenzione minima di creatinina di 25 milligrammi per mille di siero.

Non solo, ma gli Autori Americani (Myers e Kilian, Annes Dias, Rabinovich), i quali hanno compiuto larghi studi sulle nefriti (specialmente azotemiche), hanno tentato di formulare giudizi prognostici più o meno approssimativi circa la gravità della alterazione anatomica e funzionale del rene, basandosi esclusivamente sul maggiore o minore contenuto di questo corpo nel sangue.

Essi ammettono che il trovare 40 milligrammi di creatinina per litro di siero di sangue, è indice di una nefrite gravissima, ma quasi mai suscettibile

di miglioramento; che un tasso, costante, superiore ai 50 milligrammi, comporta una prognosi infausta anche se, contemporaneamente, l'azotemia non è elevata in modo eccessivo, tale cioè, da non indicare una prognosi immediatamente grave.

In ciò si basano sui resultati da loro ottenuti che sarebbero stati confermati successivamente dall'ulteriore evoluzione del tempo e della malattia: in 100 individui che presentavano una creatininemia superiore ai 45 milligrammi per litro ne sarebbero morti ben 80 in uno spazio di tempo variabile fra una settimana e sei o sette mesi!

Boukovala, in Francia, conferma queste vedute degli AA. Americani.

Anche egli ammette che negli individui affetti da nefrite uremigena, un valore costante di creatininemia di 50 milligrammi per litro comporta una prognosi riservatissima ed un esito infausto compreso fra pochi giorni e tre mesi al massimo.

Feinblatt, in 14 individui i quali avevano un tasso di creatinina di 100 milligrammi o più per litro di sangue, osservò che la morte era sopraggiunta in un tempo massimo di 17 giorni con una sopravvivenza media di giorni quattro per individuo; ed in 15 pazienti, i quali presentavano una creatininemia fra 50 e 100 milligrammi, il decesso di 11 di questi in capo a 17 giorni pure, con una media di sopravvivenza di giorni sei.

Fra tutte queste concordi affermazioni, il Raimoldi nega che la creatininemia possa permettere un sicuro giudizio diagnostico e prognostico sulla capacità funzionale del rene, poichè, per questo A., la ricerca suddetta non avrebbe nulla di caratteristico e non sarebbe sempre proporzionale alla gravità della lesione stessa.

A conforto di questo suo giudizio porta ad esempio il caso di un individuo affetto da pionefrosi e da paranefrite, in istato comatoso, con ritenzione azotata di grammi 2.12 di urea, in cui non trovò traccie dosabili di creatinina, e quello opposto di una anuria isterica, con un tasso elevato di creatinina di gr. 0.174 per litro che guarì perfettamente nonostante che la ipercreatininemia deponesse per una prognosi infausta (Raimoldi).

Posta la questione in questi termini, io ho praticato ricerche sulla creatinina del sangue degli individui affetti da lesione renale, allo scopo di constatare tanto la reale importanza di questa ricerca, quanto, specialmente, quale valore si deve attribuire ad essa riguardo alla prognosi di questi ammalati.

*
* *

Per il dosaggio della creatinina del sangue, io ho adottato la tecnica di Myers, modificazione anch'essa del metodo originale di Folin.

Le mie ricerche comprendono vari tipi di lesione renale che presentarono gli ammalati ricoverati nell'Istituto di Clinica.

Il sangue fu loro costantemente prelevato la mattina a digiuno, dopo che il paziente era già sottoposto a dieta lattea da vari giorni; i dosaggi furono ripetuti in quei casi in cui ciò fu permesso, ed in quelli in cui la nuova determinazione fu ritenuta di un certo interesse.

Il tasso della creatinina sanguigna dosato in individui normali mi ha

dato per risultati valori oscillanti fra 10 e 20 milligrammi per litro di siero, valori che qui, per brevità, non riporto.

La ricerca della creatininemia fu completata dal dosaggio dell'urea sanguigna (eseguito col metodo dell'ureasi), e ciò in relazione al fatto che la massima importanza prognostica della ritenzione di questo corpo nel sangue si verifica principalmente nelle nefriti uremigene. Fu ricercata pure, coi comuni metodi di laboratorio, l'eliminazione dell'azoto urinario e la quantità dell'albumina.

* * *

I casi di nefrite studiata ammontano a 22. Essi comprendono n. 6 casi di nefrite acuta, n. 10 casi di nefrite cronica e 6 casi in cui la lesione del rene è secondaria ad altre malattie.

Dai resultati ottenuti ho potuto constatare che:

1) In tutti i casi di nefrite osservati la creatininemia ha dimostrato valori superiori al normale, in modo ora più ora meno evidente, cioè, fra milligrammi 28 e 250 per litro di siero e l'aumento maggiore si è verificato di preferenza in quei casi in cui l'ammalato ha presentato una sintomatologia gravissima (V. nn. 1, 2, 3, 8, 14, 15, 16).

2) Del pari, nelle nefriti acute, in linea generale, esiste un aumento ed una rispettiva diminuzione della creatinina secondo un peggioramento o miglioramento nella evoluzione della malattia.

3) La contemporanea ricerca dell'urea sanguigna ha dimostrato inoltre tutta la sua importanza specialmente nelle nefriti croniche uremigene, perchè paragonando i valori trovati con quelli ottenuti dal dosaggio della creatinina, si potè constatare che, se il più delle volte, ad una iperazotemia corrispose una ipercreatininemia, non sempre questi due corpi presentarono uguali segni di ritenzione. Infatti ad elevate azotemie non sempre coincise una elevata creatininemia e viceversa.

Valgano a questo proposito i seguenti casi:

Nel caso n. 3, ad un enorme tasso di creatinina di ben 250 milligrammi per litro di siero, non corrispose una azotemia elevata quale si sarebbe dovuto supporre (gr. 1.34 p. mille), il che si ripetè, sebbene con minore evidenza, nel caso n. 8 e parzialmente nel caso n. 11.

Nei casi nn. 6 e 9 si verificarono, invece, le condizioni inverse a quelle sopra esposte che anch'esse si ripeterono, per quello che riguarda il solo primo dosaggio, nel caso n. 10.

4) Nelle nefriti acute, di solito, non si trova un notevole aumento della creatinina, eccetto che nei casi nn. 1 e 2 in cui esisteva, in tutta la sua imponenza, la sintomatologia classica di una grave intossicazione uremica.

Medesimamente, in quei casi (nn. 4 e 7) in cui l'evoluzione della malattia fu ad andamento relativamente rapido e benigno, ho notato che il rapporto fra ritenzione azotata e creatininica fu costante e che l'azotemia non raggiunse cifre elevate se non nei primi giorni per gradatamente e parallelamente diminuire con la ritenzione della creatinina.

5) In cinque casi di nefrite tossica, tutti dipendenti da malattie acute infettive febbrili (2 casi di polmonite franca, 1 di broncopolmonite influenzale, 1 di febbre di Malta, 1 di setticemia streptococcica) e un caso di rene da stasi consecutivo a cardiopatia in stato di scompenso, il valore della creatinina sanguigna fu di poco superiore al normale eccetto che nei casi nn. 3 e 5 che furono seguiti da morte ove per altro non furono trovati mai valori eccessivamente alti di creatinina.

In quei malati in cui fu ripetuto il dosaggio in completa convalescenza, la creatininemia ritornò normale e ciò in coincidenza con la scomparsa della albumina e con la risoluzione della malattia.

NEFRITI ACUTE E CRONICHE.

Nome e Cognome e N. d'ordine	ORINE		SANGUE		DIAGNOSI E ANNOTAZIONI
	Albumina gr. ‰	Urea gr. ‰	Creatinina mgr. %	Urea gr. ‰	
1. Mart. Rita . . .	8	8.84	60	1.12	Nefrite acuta. Uremia (morte).
2. Badal. Armida .	12	3.14	80	1.86	Id. id.
3 Pist. Gino . . .	1½	6.20	250	1.34	Nefrite parenchimatosa cronica. Edema polmonare (morte).
4. Nann. Antonio .	2	10.31	40	0.88	Nefrite emorragica.
	1.25	12.48	35	0.75	Dopo 4 giorni.
	0.25	19.26	26	0.53	Dopo 11 giorni.
5. Sigh. Zaira . . .	0.75	15.16	32	0.96	Nefrite subacuta.
6. Picc. Silvio . . .	0.25	10.15	40	1.32	Nefrite cronica parenchimatosa.
	0.25	11.27	25	1.02	Dopo 5 giorni.
7. Gor. Emilio . . .	1	7.83	38	0.70	Nefrite subacuta.
	1	9.15	33	0.68	Dopo 15 giorni.
	1	14.60	28	0.45	Dopo 30 giorni.
8. Bars. Lina . . .	2	22.60	45	0.84	Nefrite subacuta.
9. Pist. Lina . . .	7	8.54	30	1.07	Nefrite cronica parenchimatosa. Uremia.
10. Chiav. Maria . .	1.50	5.[illegible]4	[illegible]5	1.83	Id. id.
	1	9.62	35	1.25	Dopo 30 giorni.
	1.75	12.48	38	0.82	Dopo 80 giorni.
	1	13.10	38	0.74	Dopo 120 giorni.
11. Sant. Yenny . .	7	6.64	40	1.14	Nefrite cronica parenchimatosa riacutizzata. Sintomi di uremia.
	4	11.74	38	1.03	Dopo 15 giorni.
	3	14.30	38	0.40	Dopo tre mesi.
12. Pecor. Gino . . .	2	11.28	30	0.62	Nefrite cronica parenchimatosa.
	1.50	12.30	33	0.54	Dopo 7 giorni.
	2	11.46	.9	0.64	Dopo 40 giorni.
13. Pag. Alfredo . .	0.50	13.72	28	0.72	Nefrite interstiziale cronica. Durante un attacco uremico.
	1	7.05	36	0.92	
	0.25	10.15	29	—	Dopo 30 giorni.
	traccie	16.84	30	0.70	Dopo 65 giorni.
14. Donat. Amadio .	12	3.15	78	1.66	Nefrite cronica parenchimatosa. Uremia. (morte).
15. Barsot. Giuseppe.	2	7.07	66	1.35	Nefrite interstiziale cronica riacutizzata (morte).
16. Barg. Alfredo . .	0.25	12.60	46	1.08	Id. id.
	0.25	14.[illegible]2	40	0.73	Dopo 15 giorni.
	traccie	13.15	40	0.92	Dopo 40 giorni. (Stato dell'ammalato piuttosto grave).

NEFRITI SECONDARIE AD ALTRE LESIONI.

NOME E COGNOME	ORINE		SANGUE			DIAGNOSI E ANNOTAZIONI
	Albumina gr. ‰	Urea gr. ‰	Creatinina mgr. ‰	NT gr. ‰	NU gr. ‰	
1. Tad. Nello . .	0.50	12.42	30	0.59	0.54	Polmonite lobare in atto.
	assente	17.36	24	—	—	In convalescenza.
2. Mog. Ranieri .	traccie	15.34	29	0.62	0.39	Id.
	assente	20.28	26	0.52	0.34	Id.
3. Bagl. Gino . .	0.75	13.15	33	—	0.98	Broncopolm. influenzale (morte).
4. Noc. Egidio . .	0.50	19.15	28	—	—	Febbre di Malta.
	0.50	17.15	25	—	—	
5. Castig. Anna .	2	10.62	34	—	—	Setticemia streptococcica (morte).
6. Bagn. Egidio .	0.75	14.76	26	—	—	Rene da stasi.

Queste sono le constatazioni che ho potuto fare dai resultati che ho ottenuto dalle mie ricerche.

A che cosa è dovuta, dunque, la ritenzione della creatinina del sangue e quale valore essa assume nelle nefriti?

Sappiamo che la creatinina è una sostanza di rifiuto che il rene è incaricato di eliminare. Ne consegue che se questo organo è alterato, l'eliminazione sarà minore, e la creatinina aumenterà nel sangue.

Per cui la causa di questa ipercreatininemia è dovuta all'impermeabilità stessa del rene: la medesima, cioè, di quella che cagiona la iperuricemia e la iperazotemia.

Infatti, è noto, che Myers e Fine, nei loro studi sulle concentrazioni renali (1916), hanno dimostrato che il rene normale ha la proprietà di concentrare l'acido urico 20/1, l'urea 80/1, e la creatinina 100/1, cifre che furono confermate da Hupham e Higley.

Ne consegue, allora, che nelle lesioni del rene, di queste sostanze la prima ad essere ritenuta nel sangue sarà l'acido urico, verso cui il rene ha il potere di concentrazione minore, quindi l'urea, e per ultima la creatinina.

Per la qual cosa, secondo i moderni concetti sulla funzionalità renale, la ricerca dell'acido urico avrebbe la massima importanza perchè la sua ritenzione nel sangue dimostrerebbe il primo sintomo della presenza di una nefrite azotemica in via di sviluppo (uricemia di allarme di Yenbrau, Cristol, Nikolitch); la ritenzione ureica si affermerebbe secondariamente, mentre che la creatinina, rispetto alla quale il rene ha il massimo potere di concentrazione, si manifesterebbe per ultima, al periodo finale della ritenzione completa, poco prima che si manifestino i sintomi uremici.

Ecco perchè, secondo gli AA. americani l'ipercreatininemia avrebbe la maggiore importanza fra la ritenzione delle altre sostanze azotate, poichè essa dimostrerebbe la lesione del rene in tutta la sua gravità; non solo, ma la ricerca della creatininemia, sarebbe il mezzo più sicuro pér giudicare della

permeabilità renale, perchè questo corpo oltre il suo manifestarsi dopo la ritenzione urica ed ureica, sarebbe costante nella sua formazione ed eliminazione, derivando dalla distruzione delle sole albumine muscolari e non sembrando influire affatto su di esso il regime alimentare.

Questo, in breve, il valore che oggi si vuole attribuire alla ritenzione della creatinina nel sangue delle nefriti uremigene, in particolar modo.

Io dissento in parte a questo modo di vedere, come già non potei confermare in modo assoluto tutto quanto già era stato stabilito dagli AA. americani e francesi rispetto al valore dell'uricemia, allorchè mi occupai di questo argomento nei nefritici ed in altri ammalati.

Poichè, se sono d'accordo con essi, che la nozione di ipercreatininemia, in speciale maniera, nelle nefriti croniche uremigene, è un fatto prevalente e quasi costante, e di prognosi tanto più infausta quanto più elevati sono i valori della sua ritenzione che, di solito, parallelamente concordano con quelli dell'urea, non posso non ricordare i casi di individui in cui verificai valori relativamente elevati di creatinina (v. nn. 8, 11) e che tuttora a distanza di mesi dal dosaggio che fu loro praticato, sono in discreto stato di salute.

Se dunque, un contenuto di creatinina superiore al normale, nel sangue, si può considerare indice di una prognosi infausta, pur non costituendo un fatto del tutto costante, tanto meno io penso di dover completamente sottoscrivere le affermazioni del Myers ed allievi, di stabilire, cioè, un indice approssimativo della gravità della funzione renale dalla quantità più o meno elevata della creatininemia, come già, del resto, Widal aveva proposto al riguardo dell'azoto ureico, ad eccezione, s'intende, dei casi in cui il reperto funzionale del rene è completato dalla gravità della sintomatologia clinica.

E ciò se si pensa che, a volte, un tasso relativamente basso (non inferiore ai 30 milligrammi per litro) di creatinina sanguigna, può non essere proporzionale alla gravità della lesione del rene, che, invece, è dimostrato da un valore elevato di urea sanguigna (casi nn. 6, 9, 10).

Caso mai, la sua ritenzione può essere di una certa utilità prognostica, secondo quanto mi risulta, se successivi e ripetuti dosaggi dimostrano un aumento di creatinina circolante che si manifesti, però, con una certa costanza di ritenzione, anche se l'azotemia al tempo istesso non sempre risulti eccessivamente elevata, perchè vi sono dei casi in cui la creatininemia pare sveli delle lesioni nella funzione del rene che il dosaggio dell'urea non mette in evidenza (casi nn. 10, 16).

In ogni modo, nei due malati in cui potei verificare questo fatto, riscontrai un sicuro rapporto fra alterazione funzionale del rene e condizioni del paziente, rapporto che era confermato dallo stato generale grave dell'individuo che non accennò mai ad un deciso miglioramento, anche se non sempre si manifestarono segni di brigtismo.

Ciò che dimostra l'opportunità di praticare parallelamente i due dosaggi perchè essi si completerebbero a vicenda.

Nelle nefriti acute, l'aumento di creatinina è transitorio ed è in relazione

col brusco disquilibrio della funzione renale: esso scompare con gli altri segni di ritenzione azotata e non assume quindi nessun valore prognostico.

***

In base a tutte le considerazioni sopra esposte, io credo che si possa affermare che per la creatinina si verifica quello che avviene generalmente per la ricerca delle altre sostanze azotate quali l'urea e l'acido urico: che, cioè, con la ricerca isolata di questo corpo nel sangue non sempre si possa desumere la capacità funzionale del rene e stabilire, di conseguenza, la gravità del caso clinico.

Il tasso della creatinina è straordinariamente aumentato (superiore ai 50 milligrammi per litro di siero di sangue) nei nefritici azotemici che presentano sintomi di uremia, anche se non c'è sempre una netta proporzione fra ritenzione di questa sostanza e quella dell'urea.

In queste condizioni la ipercreatininemia è stata sempre di prognosi grave.

Negli altri casi, per cifre inferiori, ma sempre elevate, l'aumento della creatinina sanguigna è da sola insufficiente a dare garanzie assolute e probative di giudizio prognostico. Tuttavia l'ipercreatininemia può assumere una certa presunzione a favore di una lesione profonda ed estesa del rene e quindi risultare di gravità prognostica futura, allorquando essa mantenga inalterato e costante, in successivi e ripetuti dosaggi, il suo primitivo ed anormale valore di ritenzione.

Luglio 1925.

BIBLIOGRAFIA.

BOUKOVALA A. *Contribution à l'étude physiopatologique de la créatininémie.* Thèse de Montpellier, 1924.

ANNES DIAS (Porto Alègre). *Licoas de Clinica Medica*, vol. I, 1922. (Citato nella bibliografia di NATHAN).

FEINBLATT H. M. *Étude sur la créatininémie basée sur 1500 analyses.* The American Journal of the Medical Sciences, tome CLXVI, n. 2, agosto 1923.

FONTEGUE S. e INGELBRECHT P. *Étude sur le teneur du sang en créatine et en créatinine chez l'homme normal et chez l'homme malade.* Annales de Médecine, tome XIV, n. 6, dicembre 1923.

MYERS e LOUGH. *The creatinine of the blood in nephritis. Its diagnostical value.* Arch. of intern. med., octobre 1915, pag. 536.

MYERS e KILIAN. *Blood creatinine in nephritis.* The American Journal of med. Sciences, 1919, pag. 675.

MOREAU ED. e DIAMANT J. *Diagnostic et prognostic des néphrites urémigènes par le dosage clinique de la créatinine dans le sang.* Progrès Médical, 7 luglio 1923.

NATHAN M. *La créatininémie. Sa valeur prognostique dans les néphrites.* Presse médicale, 4 novembre 1922.

RABINOVITCH. *Prognostic volue of blood creatinine in nephritis.* Canadian med. Assoc. Journal, maggio 1921, n. 5. (Citato nella bibliografia di NATHAN).

RAIMOLDI G. *L'esame della funzione renale coi moderni metodi d'indagine.* Collana Manuale « Policlinico », n. 14, 1924.

TCHERKOFF. *Récherche de la créatinine dans le sang.* Revue méd. de la Suisse Romande, dicembre 1917.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE E SEMEIOTICA (2ª)
della R. UNIVERSITÀ DI NAPOLI
diretto dal prof. GIUSEPPE ZAGARI.

L'eliminazione del cloruro di sodio e dell'azoto nel sano ed in nefropatici, durante la prova della cloruria alimentare

per il dott. B. RAPINESI, assistente.

Oggetto delle presenti ricerche è di studiare l'effetto della eliminazione del cloruro di sodio sulla escrezione delle sostanze azotate nel sano ed in nefropatici.

Non concordanti sono i risultati che trovansi ripetuti da coloro che hanno trattato quest'argomento. Infatti Claude, tra i primi, ponendo a regime alimentare noto e costante individui sani ed infermi per malattie renali, ai quali faceva ingerire 10 gr. di NaCl., determinando nelle urine la quantità di cloruri e dell'azoto, prima, durante e dopo la prova, ottenne risultati diversi, a seconda dei quali raggruppò i soggetti in esame in diverse categorie. Negl'individui sani ed in alcuni malati trovò di poco aumentata la quantità dell'urina, elevato, proporzionalmente alla quantità ingerita, il contenuto in cloruri, nessuna modificazione nella eliminazione delle sostanze azotate. In una seconda categoria ebbe a rilevare lieve aumento della diuresi, senza quello dei cloruri, mentre le sostanze azotate, erano, durante la prova, lievemente aumentate. In un terzo gruppo l'eliminazione dei cloruri fu normale, ma si verificò aumento delle sostanze azotate, massime dell'urea. In altri infine, restando invariate le quantità dell'urina e dell'azoto eliminate, si verificava un notevole ritardo nell'emissione del cloruro.

Le ricerche di Widal e Javal su infermi di morbo di Bright, tenuti in bilancio azotato e sottoposti in più riprese a regime clorurato e declorurato, hanno dimostrato che la ritenzione dei cloruri, in generale, non influenza l'escrezione azotata. Anzi in alcuni di tali infermi, con ritenzione quasi completa dei cloruri, la secrezione renale era inalterata per la urea ed i fosfati, accanto ad un altro brightico in periodo cachettico che con un regime capace di fornire circa 10 gr. di urea, ne eliminava 28 gr. in media al giorno e per 16 giorni.

Fu ammesso perciò che nel morbo di Bright vi è dissociazione nella eliminazione del cloruro di sodio e dell'urea.

Kummer, per saggiare la funzionalità renale in alcuni prostatici, li ha sottoposti alla prova della cloruria alimentare per trarne conclusioni diagnostiche ed averne un criterio per l'intervento chirurgico. Tenendo conto dell'eliminazione dell'urea, dei cloruri e del relativo rapporto, ha visto che a rene sano l'eliminazione ureica si abbassa, quando s'eleva quella del cloruro e viceversa; ovvero che le loro variazioni sono indipendenti. Il rilevare invece dalla prova una eliminazione parallela delle due sostanze sarebbe segno di grave lesione renale.

Pasteur Vallery-Radot, nello studio dell'azotemia in nefropatici, ha notato che il regime clorurato fa abbassare il tasso dell'azoto nel sangue, il che ha spiegato sia con l'idremia provocata dalla ritenzione dei cloruri, sia ammettendo un'aumentata escrezione delle sostanze azotate provocata dall'azione del cloruro di sodio. Per contro durante le sue esperienze ha constatato che non di rado l'NaCl. non fa diminuire l'azotemia, la quale in vece, dopo qualche giorno dalla fine della prova, guadagna valori non presentati prima del periodo di clorurazione.

Prima ancora di consacrarlo nel suo trattato sulla fisiopatologia renale, L. Ambard, in collaborazione con A. Weill sulle « Leggi numeriche della secrezione renale dell'urea e del cloruro di sodio » tra l'altro conclude: « ... le leggi della secrezione clorurata non sono influenzate dal tasso dell'escrezione ureica » e, nel libro su menzionato, a proposito del comportamento della costante ureo-secretoria, rispetto alle altre sostanze eliminate con l'urina, afferma: « ... il valore della costante è indipendente da ogni altra sostanza contemporaneamente escreta meno che l'urea » (p. 74); e più oltre: « ...malgrado *debits* assai differenti di Cl., la costante ureo-secretoria resta assai fissa » (p. 75).

*
**

Ho voluto perciò sottoporre, con osservazione sistematica, me stesso ed alcuni nefropatici alla prova della cloruria alimentare valutando nella maniera più esatta se e quale influenza spieghino le variazioni della eliminazione dell'NaCl. sulla escrezione delle sostanze azotate.

I soggetti in esperimento sono stati tenuti a regime diverso, ma noto e costante per ciascuno di essi. Allorchè la eliminazione del cloruro e dell'azoto ha presentato variazioni giornaliere di poco rilievo, si è somministrato *per os* del cloruro sodico nella dose di 10-20 gr. a seconda della tolleranza individuale, e ripetendo la somministrazione più volte.

Per il dosaggio, nell'urina, del cloro si è usato il micrometodo di Bang, e per la determinazione dell'azoto il micrometodo di Kjeldal.

Inoltre nel soggetto normale le prove sono state compiute tenendo conto anche della quantità di acqua ingerita ogni giorno per indagare se essa producesse alcuna modificazione sulla curva di eliminazione delle sostanze studiate.

TAVOLA I. — SOGGETTO NORMALE.

Dieta	Giorno	Urine cc.	Cloruri gr.	Azoto gr.	Osservazioni
Mista	8/VI	1550	12.957	15.113	
»	9	1570	7.724	12.176	
»	10	1580	8.410	23.665	
»	11	1550	8.160	8.498	
»	12	1640	11.512	12.628	
»	13	2540	15.453	14.401	
»	14	2320	13.572	14.508	
»	15	1300	6.540	11.047	
Acqua cc. 1000	16	830	9.371	12.119	
» »	17	880	14.567	13.550	NaCl. gr.: 5
» »	18	880	18.018	14.944	» » 10
» »	19	860	13.583	14.448	
» »	20	800	9.460	14.067	
» »	21	850	9.303	9.365	
» »	22	800	10.136	14.302	
» 2000	23	1860	20.129	15.259	» » 10
» 1000	24	1000	9.975	18.535	
» 1300	25	1240	9.575	12.933	
» 1000	26	1000	11.290	12.068	
» 2300	27	2150	13.206	21.461	

Il periodo che precede la prima somministrazione del sale, tendente a stabilizzare l'eliminazione dell'NaCl. e dell'N., si mostra abbastanza lungo (9 giorni) e si presta ad alcune considerazioni.

L'eliminazione dei cloruri presenta nel sano delle oscillazioni, com'è stato osservato da precedenti ricercatori (Plessi e Campani), da un giorno all'altro, di parecchi grammi e non è possibile perciò ottenere una eliminazione costante, pur evitando le cause perturbatrici.

Il comportamento dell'azoto ha presentato anch'esso delle oscillazioni giornaliere, con una forte elevazione del suo valore nel 3° giorno dallo inizio di detto periodo.

Segue ad esso il periodo della cloruria, provocata con ingestione di 20 gr. di NaCl. che, avendo prodotto violenta irritazione della mucosa gastrica, viene subito rimesso in gran parte (15 gr. circa). Il giorno dopo si ripete la somministrazione del sale nella dose di 10 gr. fatta epicraticamente in un'ora circa.

Già dal giorno precedente la somministrazione del sale, si è provveduto a fissare ad un litro la quantità di acqua da bere nelle 24 ore. Il cloruro di

sodio è stato eliminato per la massima parte nel giorno dell'ingestione, pur con una diuresi scarsa, e s'è continuato ad eliminare il giorno successivo, per tornare subito alla media normale di 9-10 gr. L'azoto escreto in questo periodo ha presentato valori costanti ed un po' superiori, che nel periodo precedente. Questo aumento dell'eliminazione azotata non mi sembra debba essere tenuta in molta considerazione se si pensi che sbalzi ancora più notevoli posson verificarsi, come innanzi ho detto, durante il regime normale.

Quanto al rapporto fra azoto e cloruri, di fronte alla scarica del sale, la curva di eliminazione dell'N. si eleva di poco (circa 2 gr.) restando a tale livello anche quando quella del sale rapidamente discende; al 4° giorno i valori di entrambe le sostanze si sono abbassati allo stesso livello, per rimontare l'indomani ad altezze diverse.

Non pare si possa parlare dunque di alternanza o d'indipendenza.

Il 23 giugno si torna a somministrare cloruro sodico (10 gr.) e soddisfacendo la sete prodotta dal sale, vengono introdotti due litri di acqua nelle 24 ore. Si determina nello stesso giorno una notevole poliuria (1000 cmc. in più che nell'esperienza precedente) durante la quale l'organismo si libera interamente del cloruro nel giorno stesso della introduzione e di ciò fanno fede i valori di escrezione urinaria dei due giorni successivi, che collimano con quelli della media. Solo un lieve rialzo presenta detto valore tre giorni dopo. L'eliminazione dell'azoto pertanto, di poco aumentata nel primo giorno di questo periodo, cresce considerevolmente il giorno dopo, per riabbassarsi e mantenersi allo stesso livello nei due successivi. Anche qui si nota, come nel periodo precedente, un discreto aumento nell'escrezione azotata, ma in questo è ancora più considerevole. Al che, a me pare, non sia estranea la maggior copia di acqua ingerita. Ho voluto perciò vedere se la poliuria, provocata da abbondante somministrazione di acqua, valesse ad influenzare da sola la quantità dell'azoto urinario.

Il 27 giugno, al 4° giorno dall'ultima clorurazione nel quale si compie detta prova, mentre di poco aumenta l'eliminazione del sale, molto evidente è lo sbalzo che subisce il valore dell'N. Tale nesso tra poliuria ed N. è d'altra parte confortata dalle recenti vedute sulla fisiologia del ricambio azotato. È risaputo che l'abbondante somministrazione di acqua, nei cani tenuti a digiuno, provochi una emissione di N. notevolmente superiore alla norma (Forster) il che, come può essere posto in rapporto con la rimozione di cataboliti stagnanti nell'organismo da parte dell'acqua, può altresì esser dovuta ad attivazione del ricambio proteico operato dallo stesso agente (Tigerstedt). Neumann inoltre ha riscontrato come in individui normalmente alimentati, si possa avere una eliminazione di N. urinario maggiore del normale, per ingestione copiosa di acqua.

È da ritenersi perciò come acquisito che nell'uomo, a funzione renale integra, la cloruria alimentare eserciti un'influenza innegabile sulla escrezione azotata, aumentandone i valori. Tale effetto è più pronunziato se alla cloru-

ria si accompagni la poliuria (determinata dal soddisfacimento della sete che il sale induce) perchè pare, secondo Desgrez, Caius, ecc. han dimostrato nei cani, che il sale insieme con l'acqua aumenti la elaborazione della materia azotata. E se si tien conto anche della facilitata rimozione ed eliminazione di cataboliti, che sostano nei tessuti, da parte dei più attivi scambi osmotici che l'acqua provoca, il risultato della presente esperienza viene ad essere meglio avvalorato.

Infatti, in questa prova non si deve tener conto soltanto dei fattori puramente renali, essendo in giuoco il ricambio idroclorico, nel quale (ed il nuovo capitolo delle nefrosi sta a dimostrarlo) grande importanza hanno i fattori extrarenali, per l'influenza che spiegano sugli scambi fra circolazione emolinfatica e tessuti.

TAVOLA II. — GLOMERULONEFRITE A FOCOLAI RECIDIVANTE.

Dieta	Giorno	Urine cc.	Cloruri gr.	Azoto gr.	Osservazioni
Mista	3/V	1120	12.776	12.089	
»	4	1150	10.315	10.460	
»	5	1200	12 953	13.045	
»	6	2000	26.792	10.921	NaCl. gr: 20
»	7	1385	12.719	10.131	
»	8	1730	18.014	20.961	
»	9	2600	27.986	31.506	
»	10	1900	21.563	16.465	NaCl. gr: 20

In questo infermo, nel breve periodo che mi ha permesso di seguirlo, ho praticato due volte la prova. Nella prima la curva di eliminazione del cloruro presenta due elevazioni al primo ed al terzo giorno (il che coincide con oscillazioni simili della diuresi) e mostra inoltre un ritardo nella escrezione. Quella dell'azoto, nella media giornaliera, si è elevata di circa due gr., subendo prima un lieve abbassamento e poi una notevole elevazione al 3° giorno. Alla seconda somministrazione, il sale è stato, pur con qualche ritardo, più prontamente eliminato. Con il brusco innalzamento della sua curva han coinciso quello della diuresi e dell'escrezione azotata, toccando quest'ultima valori mai raggiunti.

Nel caso riferito mentre non si può a rigore parlare di alternanza, nè di parallelismo delle due curve (poichè entrambi i fatti vi sono accennati), è evidente l'influenza della poliuria sulla maggiore eliminazione dell'azoto.

TAVOLA III. — TUBERCOLOSI RENALE. TENDENZA AGLI EDEMI.

Dieta	Giorno	Urine cc.	Cloruri gr.	Azoto gr.	Osservazioni
Latte cc. 2000	18/v	1000	7.605	9.534	
»	19	1180	5.936	11.941	
»	20	1300	6.007	13.359	
»	21	1000	1.000	8.000	Purgante
»	22	900	0.968	6.009	
»	23	1150	2.691	6.520	
»	24	1150	3.237	6.644	
»	25	1220	4.139	6.039	
»	26	1840	13.455	8.784	NaCl. gr: 15
»	27	2240	18.413	5.676	» » »
»	28	2340	18.342	8.714	» » »
»	29	3080	9.009	5.993	
»	30	2400	13.057	13.944	
»	31	1700	9.645	15.785	
»	1/VI	800	2.246	6.910	
»	2	1320	11.350	2.364	NaCl. gr.: 20
»	3	2740	13.338	9.485	
»	4	2620	3.204	12.507	
»	5	2080	8 639	10.541	
»	6	2220	11.297	17.429	
»	7	2180	17.216	12.025	NaCl. gr.: 20
»	8	4000	17.316	14.895	
»	9	3250	9.766	13.104	
»	10	3440	4.619	19.504	

Quivi l'eliminazione del sale procede con maggiore lentezza che nell'infermo precedente ed ha sbalzi notevoli da un giorno all'altro.

Quella dell'azoto è aumentata nella quantità giornaliera con forti oscillazioni, che toccano i valori massimi di gr. 15,78; gr. 17,43; gr. 19,50 al terzo-quarto giorno dall'ingestione del sale. Se si confrontano queste cifre con quelle del cloruro, pare non se ne possano trarre dati sicuri perchè, mentre alla prima ed alla terza somministrazione del NaCl. si hanno, con aumentata emissione di questo, elevazioni dell'escrezione dell'N., alla seconda invece, pur ascendendo la curva del cloruro, quella dell'azoto precipita a gr. 2,36. Inoltre è da notare che detti valori massimi dell'N. corrispondono a cifre varie del Cl.

Anche in questo paziente, le più accentuate emissioni di N. coincidono con quelle simili della poliuria.

TAVOLA IV. — DOPPIO RENE POLICISTICO CON LIEVI EDEMI.

Dieta	Giorno	Urine cc.	Cloruri gr.	Azoto gr.	Osservazioni
Latte gr.: 200	26/V	1630	8.598	4.860	
»	27	2150	10.313	9.632	
»	28	1650	7.108	11.804	
»	29	1780	8.538	8.497	
»	30	2000	10.880	17.276	
»	31	1940	9.079	9.241	
Latte 2000	1/VI	1900	7.780	13.034	
Uova N. 2	2	1800	6.844	10.458	
»	3	2000	9.360	8.652	
»	4	2400	14.040	15.724	NaCl. gr.: 20
»	5	2070	11.140	11.418	
»	6	2180	11 274	13.642	
»	7	2200	10.424	15.624	
»	8	2120	10.540	16.759	
»	9	2950	17.257	23 045	NaCl. gr.: 20
»	10	2860	15.548	13.653	
»	11	2740	13.624	14.308	
»	12	2520	11.988	11.108	
»	13	2680	13.011	16 396	

La eliminazione del sale ha proceduto in maniera più uniforme, indice questo della più grande difficoltà dell'organismo ad emetterlo. Anche l'azoto durante il periodo di clorurazione, è in media aumentato, presentando un ben notevole rialzo alla seconda ingestione del sale. In questo infermo vi è spiccata tendenza dei valori del cloruro e dell'azoto ad oscillazioni parallele, con movimenti dello stesso senso della diuresi.

CONCLUSIONI.

Riepilogando i dati emersi dallo studio della cloruria alimentare, provocata in un soggetto normale e in tre nefropatici con lesioni varie, se ne può concludere che, con l'aggiunta alla dieta fissa e costante di una notevole quantità di cloruro sodico:

A) nel soggetto sano:

1) l'eccesso del sale viene eliminato per la maggior parte il primo giorno, il resto nel successivo e senza aumento della diuresi, se resistendo

alla sete, il soggetto ingerisce la stessa quantità di acqua che nei giorni precedenti;

2) l'eccesso del sale è invece eliminato tutto nel giorno stesso della somministrazione se, cedendo allo stimolo di bere, il soggetto ingerisce maggiori quantità di acqua;

3) l'eliminazione dell'azoto non è indipendente, ma si accresce per azione dell'NaCl. ed ancor più se ad essa si aggiunge quella dell'acqua;

4) non si nota alternanza fra le quantità del cloruro e dell'azoto emesse con l'urina;

5) i maggiori valori dell'azoto urinario coincidono con quelli della poliuria.

B) Nei casi di nefropatie studiati:

1) l'eliminazione del sale si effettua con ritardo vario e sono possibili sbalzi notevoli;

2) l'eliminazione dell'azoto, come media giornaliera, è accresciuta; presenta inoltre aumenti considerevoli, di solito a qualche giorno di distanza dalla somministrazione del sale.

In un solo infermo (IV) vi è stata spiccata tendenza al parallelismo delle due curve;

3) similmente che nell'individuo sano, i valori massimi dell'azoto hanno coinciso, di solito, con quelli della poliuria.

BIBLIOGRAFIA.

AMBARD L. *Physiologie des reins.* 2ª ediz.

AMBARD L. et WEIL A. *Les lois numériques de la sécrétion rénale de l'urée et du chlorure de sodium.* Journ. de Physiol. et de Pathol. Gén., vol. XIV, p. 753, anno 1912.

CLAUDE M. *Della cloruria sperimentale nelle nefriti.* Riv. crit. di Clin. Med., anno 1902, pag. 445.

DESGREZ et B. GUENDE. *Influence d'un excès de chlorure de sodium sur l'élimination rénale.* Presse méd., 1902, p. 319.

KUMMER R. H. *L'appréciation des fonctions rénales par l'alternance des éliminations uréo-chlorurées ainsi que par le bilan chloruré au cours de chlorurie expérimentale.* Ibid., 1921, p. 603.

ID. *La constante d'Ambard répond-elle à sa définition?* Journ. d'Urol., t. XVI, p. 260, a. 1923.

PASTEUR VALLÉRY-RADOT. *Etudes sur le fonctionnement rénal dans les néphrites croniques.* Masson, éd., 1918.

TIGERSTEDT. *Fisioliogia dell'uomo,* vol. I, pag. 234. Ed. « Sapientia », 1923.

PLESSI e CAMPANI. *Sull'eliminazione dei cloruri nell'urina in condizioni fisiologiche.* Riv. crit. di Clin. Med., 1906, p. 453.

Ringrazio il mio Maestro prof. ZAGARI ed il prof. CONDORELLI della guida e dei consigli prodigatimi.

Pervenuto in Redazione il 29 luglio 1925.

IV.

R. Università di Pavia - Istituto di anatomia patologica
Direttore: prof. Achille Monti

Sull'intossicazione da solfuro di carbonio.
(Osservazioni e ricerche sperimentali).

Dott. Michele Arezzi, assistente volontario.

INTRODUZIONE.

Il CS_2, usato già da molto tempo nell'industria, ha trovato in questi ultimi anni una larghissima applicazione, specialmente nella lavorazione del caucciù e nella preparazione della seta artificiale, in quanto è l'unico solvente della cellulosa che permetta la formazione della pasta cosidetta *Viscosa;* e nello stesso tempo i casi di intossicazione, che si erano sempre osservati negli operai che maneggiavano il CS_2, andarono sempre più aumentando, così che oggi il problema del sulfocarbonismo ha assunto un'importanza sociale.

Già nel 1856 il Delpech aveva studiato la sintomatologia clinica specialmente nell'intossicazione cronica, e dopo di lui moltissimi altri Autori massime francesi e tedeschi, portarono il loro contributo di osservazione e di esperienze allo studio clinico, in modo da permettere al pratico una facile diagnosi.

Ma ben poco, come dice il Balthazard nel suo recentissimo « Traité de Toxicologie » si conosce sinora sulle alterazioni anatomo-patologiche determinate da questo tossico.

Ora la sintomatologia clinica faceva presupporre l'esistenza, accanto a turbe funzionali di vere alterazioni istologiche. Di qui la necessità di un accurato studio della anatomia patologica degli intossicati.

In base ai miei esperimenti compiuti su larga scala, posso affermare che l'inalazione dei vapori di CS_2 produce profonde alterazioni anatomiche a carico di tutti gli organi; alterazioni che spiegano pienamente il quadro clinico del sulfocarbonismo.

L'intossicazione. — Osservazioni sperimentali sugli animali.

Secondo molti autori, e specialmente il Lecig, il CS_2 rende più intensa l'azione del cloroformio e della benzina, aumentando la tossicità di quest'ultima.

6 ovv. 15 mmg. di CS_2 per litro di aria, cioè circa da 2 a 4 % in volume bastano per uccidere in due o tre ore la maggior parte degli animali.

150 ovv. 170 mmg. per litro di aria uccidono i gatti in pochi minuti; anche i cani soccombono rapidamente in queste condizioni.

Il Dumas dimostrò che le mosche muoiono ordinariamente in 30 secondi se poste in una mescolanza di un volume di vapore di CS_2 a 9 volumi di aria.

Il CS_2 produce effetti cronici anche in dosi molto piccole; così che per es., basta che l'aria contenga per litro gr. 0,0007 fino a gr. 0,0016 di CS_2 per provocare la morte in gatti esposti quotidianamente per 8 o 9 ore in questo ambiente.

Su 5 gatti così trattati, 2 morirono in 4 giorni, 1 in due giorni, gli altri 2 in 3 o 4 settimane. I cani pure sono sensibilissimi.

Nel 1879 Poincaré fa ricerche sperimentali arrivando alla conclusione che 1,5 mmg. di solfuro per litro d'aria produce negli animali da laboratorio, dopo 5 ore disturbi evidenti.

Il Sapelier nel 1883 ha cercato di dimostrare che il CS_2 chimicamente puro non è capace di produrre alcuna sindrome morbosa; queste sarebbero invece dovute alle impurità che esso comunemente contiene, cioè: l'acido solforoso, il disolfometilene, l'idrogeno solforato, ecc.

Il Lehmann nel 1894 dimostrò sperimentalmente che il solfuro di carbonio anche chimicamente puro possiede una tossicità propria; infatti 1,5 mmg. di CS_2 purissimo per litro d'aria produce nel gatto dopo 5 ore disturbi assai evidenti, caratterizzati da un periodo di eccitazione a cui fa seguito un periodo di depressione.

Duyardin-Beaumetz mise in evidenza sperimentalmente la tossicità del CS_2 introdotto per via orale, cioè, mentre somministrando una soluzione acquosa di CS_2 (2 gr. per litro) non si ottiene nessuna sintomatologia morbosa, la somministrazione di forti dosi determina un processo infiammatorio imponente a carico dello stomaco.

La successiva e prolungata somministrazione di piccole dosi produce uno stato depressivo che può giungere fino al coma.

Non si conoscono casi in cui il CS_2 sia stato usato come veleno con intenti criminosi.

Osservazioni sull'uomo.

Ho creduto opportuno dividere la storia dello studio dell'intossicazione da CS_2 in tre periodi; divisione che, quantunque puramente soggettiva, tuttavia lumeggia chiaramente il progressivo svolgimento dello studio di questo tossico.

In un *primo periodo* si hanno due importanti memorie del Delpech (l'una del 1850, l'altra del 1861) sull'applicazione del CS_2 all'industria del caucciù. I 15 anni successivi di studio clinico e sperimentale non fanno che confermare la tossicità del CS_2.

Il *secondo periodo* non porta al quadro clinico nessun sintomo nuovo, ma interpreta più giustamente i fatti e li classifica.

I lavori di P. Marie, Charçot, Achard, Raymond. Chauffard, Guillain, distinguono la parte che si riferisce rispettivamente all'isterismo, ai disturbi psichici e quella imputabile a lesione di nervi periferici.

Questi autori sono dell'opinione che nessuno dei disturbi del solfocarbonismo abbiano una specificità propria; tuttavia sono concordi nell'affermare in base a nuove osservazioni cliniche che il CS_2 ha una indiscutibile tossicità.

Si arriva così al *terzo periodo,* in cui l'apparizione in Francia, nel 1898, di una legge sugli infortuni sul lavoro, spinge i sociologi ed i legislatori a chiedere alla scienza medica studi profondi sulla questione della tossicità del CS_2.

Questo ultimo periodo è caratterizzato principalmente dai lavori del dott. Heim.

Passando in rivista gli svariati lavori fatti sulla intossicazione da CS_2, troviamo che ancor prima del Delpech, Payen nel 1851 aveva già segnalato nel suo trattato di chimica industriale il pericolo dell'industria della gomma vulcanizzata, e consigliava di adottare dei mezzi profilattici adatti a sottrarre gli operai dall'azione deleteria dei vapori di CS_2.

Nel 1852 Bouchard e Duchenne de Boulogne nei loro studi sulla paralisi generale mettevano in rilievo i disturbi cagionati da questo tossico.

Baugran nel 1856 pubblica un caso d'intossicazione rapidissima nella « Gazette des Hôpitaux ».

Gourdon e diversi altri scrivono su questo argomento.

Galezowski nel 1877 fa conoscere i disturbi visivi.

Laboulbène riscontrò in individui intossicati delle pigmentazioni cutanee senza una vera sede di predilezione.

Madame Dejérine Klumpke nel 1885 cita un caso di polineurite prodotto dal CS_2

Brissaud nel 1886 in un intero capitolo della sua tesi parla delle paralisi da CS_2 che, secondo lui, si devono considerare come neuriti comuni.

Il Berbès nel 1885 cita un caso di pseudo-tabe.

Jules Simon pubblica un caso d'intossicazione osservato in un bambino di 4 mesi e mezzo che era stato avvolto in una tela di caucciù, ed arriva alla conclusione che il CS_2 può essere assorbito per via cutanea e determinare non solo fenomeni d'irritazione cutanea locale, ma anche fenomeni generali.

Nel 1888 P. Marie ha osservato in individui intossicati attacchi isterici, confermati da Charcot nel 1889.

Rendu nel 1891 rende noto il caso d'una ragazza di 15 anni che presentava una sindrome tetaniforme.

Achard nel 1894, Raimond nel 1895, tracciano il quadro clinico delle polineuriti da CS_2, confermandone definitivamente un carattere prettamente autonomo.

Chauffard nel 1900 parla d'un caso di polineurite con abasìa ed astasìa.

Nel 1904 Guillain riferisce di aver osservato un caso di polineurite localizzato alle mani con assenza di disturbi sensitivi e con lievi disturbi trofici.

Inoltre il Lewin avrebbe messo in evidenza nel sangue degli individui intossicati una banda d'assorbimento corrispondente a quella dell'idrogeno solforato (L'Oger, E. Kolm, Abrest, mettono in dubbio tale reperto).

Nel 1904-1905 si ha un lavoro di Pigeon e un altro di Merlin; il primo traccia il quadro clinico generale dell'intossicazione da CS_2, il secondo riprende lo studio delle polineuriti.

Nel Congresso Internazionale delle malattie professionali tenuto a Bruxelles nel settembre del 1910 furono presentati due rapporti: uno del dott. Castensoux e uno del dott. Heim sulla frequenza delle stigmate nervose nell'avvelenamento cronico da CS_2.

Madame Janicot nella sua tesi di laurea del 1923 cita un caso di polineurite localizzato agli arti inferiori, accompagnata da disturbi dell'apparato digerente.

In Italia P. Cenci ha constatato due casi di morte e venti casi d'intossicati che presentavano una sintomatologia più o meno grave.

Sintomatologia clinica.

Intossicazione per via orale. — Questo tipo d'intossicazione si riscontra praticamente assai di rado. Il Sapellier cita un caso di un industriale che aveva la manìa di ingerire CS_2, e giungeva fino alla dose di 7 grammi al giorno; dopo un mese non riscontrò nessun disturbo nervoso, ma diarrea e dimagramento di 20 Kg.

Il Lewin cita il caso di un individuo morto in due ore in seguito ad ingestione di 15 gr. di CS_2.

I sintomi notati in parecchi casi sono: vertigini, cefalea, sensazione di bruciore alla gola, perdita della coscienza, coma, rallentamento del ritmo respiratorio, convulsioni.

Questo tossico si elimina specialmente attraverso l'apparato polmonare; una piccola quantità sarebbe eliminata attraverso la pelle, il rene, il tubo digestivo.

Intossicazione per via respiratoria. — È questo il tipo d'intossicazione più comune della quale si possono ammettere due forme: l'una acuta, rara nell'industria; l'altra frequente, cronica e progressiva, cioè la vera intossicazione professionale.

Si hanno queste due forme secondo la quantità più o meno grande dei vapori inspirati in un certo tempo ed anche secondo la predisposizione individuale. Tra le cause predisponenti forse la più importante è l'alcoolismo.

Frequente è il caso dell'operaio che all'inizio o durante le sue ore di lavoro è preso da cefalea, da ronzii alle orecchie e da vertigini; ha l'impressione di essere ubbriaco; all'uscita dallo stabilimento, così riferisce Marandon de Montyel, il lavoratore ha un'andatura barcollante, e, come l'ubbriaco, secondo il suo carattere è gaio o malinconico, turbolento o depresso, aggressivo o passivo.

Questi sintomi sono poco gravi, e scompaiono in brevissimo tempo se l'operaio abbandona il lavoro; in caso contrario questi sintomi rappresentano l'inizio dell'intossicazione cronica, la cui sintomatologia fu studiata in modo completo dal Delpech.

Per ben comprendere quest'intossicazione, conviene col Delpech suddividerla in due periodi:

Un periodo di *eccitazione*, un secondo di *depressione*.

Periodo di eccitazione. — Periodo che varia entro limiti amplissimi a seconda dei diversi soggetti.

Gli operai possono avere vertigini tali da produrre talvolta timore di cadere e una conseguente incertezza nella deambulazione.

La sensibilità è esagerata, e si manifesta con formicolii, trafitture, crampi agli arti specialmente inferiori. L'appetito cresce. Si ha un aumento di eccitazione genesica, senso di freddo allo scroto ed alle grandi labbra; nella donna si ha un aumento del flusso mestruale che può assumere la forma di una vera menorragia.

I disturbi psichici, in questo primo stadio, sono appena sensibili.

Molti presentano una esagerata loquacità, e non si possono far cessare dal chiacchierare; cantano canzoni incoerenti, e sono presi spesso da accessi di riso. Altri piangono senza motivo e sono irritabilissimi. Soffrono d'insonnia e di incubi.

Periodo di depressione. — Gli operai sono diventati dei veri ammalati: la stazione eretta diventa loro difficile, le gambe si piegano, il passo è lento e strascicato, interrotto ogni momento dal bisogno di riposo. La sensibilità è alterata; si ha anestesìa agli arti inferiori e spesso insensibilità al freddo.

Hanno in questo periodo particolare rilievo i disturbi a carico del tubo gastro-enterico.

Si ha anoressìa, l'alvo è stitico, a volte si hanno scariche diarroiche. Conati di vomito si verificano specialmente al mattino ed a digiuno. Nell'avvelenamento cronico da CS_2 le mestruazioni nelle donne compaiono tardi, e l'amenorrea è associata alla clorosi; si ha cessazione della sensibilità del desiderio sessuale fino all'indifferenza genesica assoluta. La donna incinta non conduce a termine la gravidanza.

I malati sono tristi e scoraggiati, in preda a profonda apatìa; par loro d'essere ebeti, hanno sogni tristi ed angosciosi, perdono la memoria, smarriscono i loro oggetti; i disturbi visivi possono giungere sino alla amaurosi. Furono descritti pure casi di sordità, disturbi dell'odorato e del gusto, di cecità assoluta, di demenza.

Si ha un profondo deperimento della costituzione organica, senso di astenìa profonda.

Questo il quadro sintomatologico dell'intossicazione da CS_2; ma non credo cosa superflua riferire i disturbi nervosi descritti molto particolareggiatamente dal Raymond e dall'Argentovano: disturbi nervosi che nella intossicazione solfocarbonica hanno una particolare prevalenza e quindi importanza.

Il CS_2 può dare disturbi:

1) Psichici; 2) Isterici; 3) Neuritici.

Disturbi psichici. — Dai disturbi acuti e passeggieri come l'ubbriachezza semplice, si giunge fino ai disturbi cronici come la demenza.

Il CS_2 avrebbe la doppia proprietà di esaltare prima, poscia di abolire le facoltà cerebrali.

Disturbi isterici. — Il principio dei disturbi è brusco e talvolta è preceduto da un'aura. I disturbi della sensibilità si possono presentare sotto forma di emianestesìa, con anestesìa della cornea e del faringe.

A carico degli occhi abbiamo un restringimento del campo visivo, diminuzione del visus, l'acromatopsìa e la discromatopsìa; si nota spesso un prurito intollerabile ai genitali nell'uomo e dolori alle ovaie nella donna.

I disturbi della motilità si manifestano sotto forma di emiplegìa, con emispasmo glosso-labiale. La cefalea prevalentemente frontale, l'insonnia, gli incubi, talvolta i tremori coesistono con i disturbi della sensibilità e quelli della motilità.

Se però il CS_2 è capace da sè solo di determinare gli stati isterici sopra descritti, ricordiamo come il Balthazard faccia presente che questo tossico può essere il rilevatore di forme isteriche latenti agendo come stimolatore.

Disturbi neuritici. — Le neuriti si presentano nella maggior parte dei casi sotto forma di paralisi flaccida degli arti inferiori, che s'accentua maggiormente nei piedi; talvolta è unilaterale, ma più spesso è simmetrica.

L'inizio, al contrario dei disturbi della motilità dovuti all'isterismo, è progressivo.

Alla semplice debolezza delle gambe subentra la difficoltà di staccare i piedi dal suolo, e ben presto l'impossibilità di camminare. La paralisi colpisce sopratutto la parte distale degli arti; però non dà mai luogo a deformazioni paragonabili a quelle che si osservano nell'intossicazione alcoolica o saturnina.

Colpisce i muscoli estensori del piede, e i flessori della gamba e della coscia; contemporaneamente anche la sensibilità è fortemente colpita.

All'inizio si osservano dolori sia spontanei che premendo le masse muscolari, ed anche lungo i nervi della regione; talvolta si verifica anestesìa o iperestesìa.

Nessun disturbo a carico degli sfinteri; e solo in via eccezionale disturbi trofici, la cui esistenza, secondo il Mendel, è dovuta all'estensione dell'alterazione alle radici posteriori del midollo spinale, fatto questo che rimetterebbe in questione la presenza di alterazioni degli organi centrali nel corso della sindrome clinica polineuritica.

L'indebolimento o l'assenza assoluta dei riflessi tendinei sono l'indizio dell'alterazione dei nervi, e scartano l'ipotesi di disturbi dovuti all'isterismo.

Il Berbès ha descritto un caso di pseudotabe dovuta appunto al CS_2; infine si può avere una sindrome pseudo-tetanica, segnalata dal Rendu.

Riassumendo: le polineuriti dovute al CS_2 sono benigne sopratutto se il

malato è sottratto in tempo all'azione nociva dei vapori; si sviluppano con lentezza e scompaiono da sè; non hanno caratteri specifici.

Da quanto ho esposto la sintomatologia clinica nell'intossicazione da CS_2 non ha caratteri specifici per cui non è sempre facile farne una diagnosi; in quest'evenienza ci potranno essere utili la anamnesi accurata del paziente, la conoscenza del mestiere esercitato, le sostanze maneggiate durante il lavoro: vale a dire potremo ricordarci di quanto disse Bernardino Ramazzini: « Medici munus plebeios curantis est interrogare quas artes exerceant ».

L'azione del CS_2 studiata sugli operai addetti alle industrie che adoperano il tossico surricordato. — Come appare dallo svolgimento della storia dello studio del CS_2, molti studiarono e descrissero gli svariati disturbi prodotti da questo tossico; ma nessuno ha preso in considerazione i disturbi prodromici non tanto gravi da indurre l'operaio ad abbandonare il lavoro.

Questo studio è merito del dott. Heim.

L'Heim ben comprendendo quanta importanza avesse per la profilassi la conoscenza dei sintomi premonitori della intossicazione da CS_2, ha fatto a questo proposito ricerche sperimentali, e credo cosa non superflua riferirne le conclusioni.

Egli ha stabilito che l'inspirazione di aria impregnata da CS_2 nella proporzione di 0,14 a 0,22 per cento, provoca nell'uomo reazioni ematiche, comparsa di disturbi nervosi e visivi.

1) *Reazioni ematiche.* — Dapprima il CS_2 provoca una forte diminuzione del tasso emoglobinico; costante è l'aumento dei leucociti polinucleati; dati questi che hanno valore sufficiente per permetterci di sospettare l'intossicazione da CS_2.

2) *Disturbi nervosi.* — Questi si presentano sotto forma di una leggera polineurite per lo più motoria, che permette però all'operaio di continuare il suo lavoro.

L'Heim ha osservato nello stabilimento:

Disturbi sensitivi motori nel 57 % dei casi.

Disturbi cerebrali nel 43 %.

Questi furono osservati in operai impiegati negli stabilimenti in cui l'aria conteneva non più di gr. 0,133 a gr. 0,218 per m^3.

Quando questa percentuale aumenta e raggiunge 1 gr.-1,5 per m^3 l'Heim ha trovato:

Disturbi sensitivi motori nel 78 %.

Disturbi cerebrali nell'82 %.

3) *Disturbi visivi.* — Tre casi si possono presentare:

1) Si tratta di un leggero affaticamento a carico dell'accomodazione.

2) Oppure si ha una vera paralisi accomodativa che è sempre l'inizio di una profonda intossicazione; sintomo che ha un'importanza grandissima e che impone la cessazione immediata del lavoro.

3) Talvolta si hanno vere neuriti intrabulbari, che pur impongono di cessare il lavoro e che fanno prevedere disturbi di lunga durata.

Sono forme morbose che il medico dello stabilimento deve ben conoscere, poichè, come ho già ricordato, vengono colpiti anche operai immuni da qualsiasi tara organica.

LE ALTERAZIONI ANATOMO-PATOLOGICHE MESSE IN EVIDENZA DAI VARI AUTORI.

Sulla anatomia patologica dell'avvelenamento da CS_2 si conoscono alcune osservazioni separate di pochi autori.

Il Tamassìa nel 1887 notò una diminuzione dei globuli rossi e dell'emoglobina con forme di anisocitosi e poichilocitosi. Il CS_2 agirebbe togliendo dallo stroma le sostanze fosforate.

Il Kiener e l'Engel confermarono i dati del Tamassia sulle alterazioni dei globuli rossi, notando un pigmento di origine ematica messa in evidenza col solfidrato d'ammonio e che fu osservato dal Laboulbène nell'uomo.

L'Ovio una retinite ed una neuroretinite.

Poincaré nel 1879 notò un rammollimento del cervello che si presenta come una polpa molle di colorito bianco giallastro, ed all'esame microscopico trovò una disseminazione considerevole della mielina in goccioline, mentre alcuni tubi restano vuoti e schiacciati. Inoltre notò una degenerazione granulagrassosa delle cellule nervose sparsa in modo non uniforme. Tale reperto fu confermato da Köster nel 1888.

Il Biondi trovò una regressione a carico dei gangli cardiaci. (Non ho potuto consultare il lavoro originale di questo autore).

Furono pure osservati tanto nell'uomo come nella donna un'atrofia degli organi genitali.

Ultimamente il dott. Redaelli descriveva le lesioni anatomo-patologiche in un caso di morte per avvelenamento da CS_2 in un giovane di 27 anni, operaio addetto alla fabbricazione della pasta Viscosa.

La sintomatologia clinica di questo caso non differisce da quella comunemente descritta nella suddetta intossicazione.

Al tavolo anatomico vennero riscontrate lesioni notevoli a carico dello stomaco e del rene.

Nel primo organo abbiamo un quadro caratterizzato in prevalenza da lesioni a tipo regressivo (necrosi) circoscritte e profonde con reazioni infiltrative da parte dei mesenchimi. (Vedi figura N. 3).

Il tossico avrebbe agito in un primo tempo, determinando una tumefazione degli elementi superficiali, conducendoli poscia per gradi alla necrosi là dove ha agito più concentrato.

Il rene ha presentato un quadro di nefrosi: si notava una finissima, abbondante degenerazione adiposa degli epiteli del primo tratto del tubulo contorto, di molti tubuli retti, e degli elementi desfaldati nella capsula di Bowmann. Il glomerulo è ricco di nuclei e nella sua cavità si nota albumina coagulata.

Il dott. Redaelli, sopratutto in base all'anamnesi e alla sintomatologia

clinica, escludendo via via l'azione di altre sostanze caustiche colle quali l'operaio era stato in contatto, conclude: trattarsi di un vero e proprio caso d'intossicazione subacuta in un individuo probabilmente predisposto; intendendo in questo caso per predisposizione uno stato di minor resistenza determinato da una probabile, pregressa e forse non del tutto estinta infezione tubercolare rilevata alla necroscopia da cicatrici apicali.

***

Come ho già detto e come risulta dai succitati dati, le conoscenze sull'anatomia patologica dell'intossicazione sulfo-carbonica sono assai scarse: se i disturbi del primo periodo dell'intossicazione possono essere considerati come puramente funzionali, destinati a scomparire qualora cessi la causa, l'accumularsi del tossico, per il persistere di questo deve portare a turbe che hanno sicuramente delle basi anatomiche.

Nel capitolo seguente, mettendo in luce sperimentalmente queste basi anatomiche, ho cercato di definire esattamente la tossicità del CS_2, derivandone così l'imposizione di vaste misure profilattiche che possono salvaguardare la costituzione organica del popolo lavoratore.

RICERCHE SPERIMENTALI.

Ho propinato il veleno per via gastrica e per via respiratoria e gli esperimenti sono stati eseguiti con CS_2 chimicamente puro.

Avvelenamento per via respiratoria.

Sintomatologia. — Negli avvelenamenti per via inalatoria gli animali (gatti) vennero mantenuti per diversi periodi di tempo in una atmosfera carica di vapori di CS_2; e precisamente, in una campana di vetro della capacità di 1 mc. circa, venivano introdotti 1 o 2 cmc. di CS_2 mediante lo spruzzatore Richardson.

Il periodo di permanenza in questa atmosfera non potè essere precisato perchè gli animali venivano in diversa maniera colpiti da malore, così che dovevano essere tolti allo scopo di prolungare il più possibile la loro esistenza.

L'animale, posto sotto la campana presentò fin dai primi giorni un periodo di eccitazione, che andò sempre accorciandosi col progredire dell'avvelenamento. Subentrava ad esso una paresi del treno posteriore, paresi che a poco a poco si estendeva anche agli arti anteriori; infine l'animale cadeva a terra con contrazioni tonico-cloniche. Inoltre si notò: mancanza assoluta dei riflessi, midriasi ed abbondante salivazione.

Seguiva quindi allo stato di eccitazione uno stato comatoso.

Tolto dalla campana, il gatto veniva posto in un ambiente bene areato. e dopo un'ora si notava la scomparsa della paresi delle gambe anteriori,

quindi di quella dei piedi, infine gradatamente scompariva anche quella degli arti posteriori.

L'animale tentava allora di camminare; presentava un'andatura barcollante, interrotta da frequenti cadute; errava qua e là, non sapendo evitare gli ostacoli che gli si presentavano. Dopo un'ora circa si era completamente rimesso.

Col progredire dell'avvelenamento il periodo di eccitazione andò sempre più scomparendo, fino a che, verso il 40° giorno l'animale messo sotto la campana entrava direttamente nello stato comatoso, e riportato nell'ambiente solo dopo 10 o 12 ore, e talvolta anche più, riacquistava un'apparente integrità.

Alcuni degli animali vennero a morte dopo un periodo di circa un mese, altri dopo due mesi. La morte seguiva direttamente ad uno stato comatoso.

Il ritmo respiratorio durante l'inalazione aumentava notevolmente (talvolta sino a 80); si ebbe sempre tachicardia (120 circa).

Durante il periodo dell'intossicazione notai spesso nei gatti, vomito.

Reperto anatomo-patologico. — L'*esame macroscopico* alla necroscopia ci mostra un'imponentissima congestione di tutti gli organi, e sopratutto del rene e del cervello; il fegato ed il rene presentano anche fatti degenerativi; al polmone, piccole aree di enfisema e di congestione, mentre il cuore è apparso lievemente dilatato e forse ipertrofico.

L'*esame microscopico* dei vari animali morti in tempi diversi, mi ha dato un quadro progressivo di fenomeni degenerativi che colpiscono in prevalenza il rene.

Le alterazioni di quest'organo si presentano sotto forma di imponentissima degenerazione adiposa, visibile nettamente già dopo 18 giorni dall'inizio dell'avvelenamento. Essa si presenta sotto forma di piccolissime goccioline di grasso negli epiteli dei tubuli contorti, distribuite in questi ultimi in modo non uniforme.

Accanto a questo processo degenerativo è già visibile, sin dall'inizio, il processo di ipernucleazione del glomerulo, con albumina nella cavità glomerulare.

Il processo della degenerazione adiposa progredisce fino a raggiungere la quasi completa alterazione di tutto l'apparato secretorio (tutta la sostanza corticale e parte della midollare), alterazione che rende incompatibile una ulteriore sopravvivenza dell'organismo, data la sua vastità e la sua gravità.

L'esame microscopico infatti ci dimostra che gli epiteli dell'apparato glomerulo-canalicolare sono quasi completamente sostituiti da sostanza adiposa, e raramente si possono rilevare piccoli tratti di tessuto pressochè funzionante.

Tutte le alterazioni sopra descritte sono sempre accompagnate da un'imponente dilatazione di tutti i vasi dell'organo, e qua e là si notano alcune emorragie non estese. (Vedi figure N. 1 e 2).

Il *fegato*, che nei primordi presenta scarsissime alterazioni (se escludiamo

una lieve tumefazione della cellula nobile), al termine di due mesi è colpito da degenerazione adiposa in modo suggestivo.

Una tale degenerazione è particolarmente visibile anche negli elementi del *tessuto polmonare;* questa alterazione, nell'intossicazione per via inalatoria, è prodotta dal fatto che il tossico agisce sul tessuto polmonare tanto al suo primo passaggio (quando il CS_2 viene inspirato) quanto al secondo passaggio (quando cioè il CS_2, più o meno trasformato, viene eliminato dall'organismo).

Questa alterazione del polmone, che colpisce le cellule mesenchimali delle trabecole intralveolari, rappresenta, insieme coll'assenza delle lesioni gastriche, una delle fondamentali differenze della penetrazione del tossico per le due vie (gastrica e respiratoria).

Nel polmone si devono rilevare altri due fatti di particolare interesse: 1° la finissima degenerazione adiposa delle cellule fagocitarie migranti (istiociti) nell'interno degli alveoli e nei setti interalveolari; 2° una curiosa e profonda degenerazione adiposa delle cellule cartilaginee dell'apparato bronchiale.

Accanto a questi fatti si nota una lieve infiltrazione interstiziale, qualche area di enfisema, più o meno acuto, delle zone di forti congestioni, con travasi sanguigni spesso anche endoalveolari.

La *milza,* che si presenta fortemente congesta, mostra una degenerazione jalina dei centri proliferativi; tra gli elementi nobili si notano numerose cellule globulifere e non rari elementi a tipo epitelioide, presentanti una lieve e finissima degenerazione adiposa.

Come già dicemmo, la finissima degenerazione adiposa degli endotelî e delle pareti vasali nel *cervello* è enormemente estesa e profonda. Neppure l'apparato linfatico perivasale è risparmiato; poichè si presenta colpito dallo stesso processo regressivo.

Gli esami ripetuti di tutti i vari casi studiati e trattati con diversi metodi, non mi hanno permesso di mettere in particolare evidenza profonde alterazioni a carico delle cellule e delle fibre nervose.

Il quadro anatomo-patologico *del muscolo cardiaco,* non differisce, in fondo, sensibilmente da quello descritto nella intossicazione per via gastrica, se escludiamo: una lievissima degenerazione in alcuni rari punti del miocardio anche dopo due mesi dall'inizio della intossicazione, ed un particolare aspetto dei gangli nervosi simpatici sopra ricordati. Questi gangli appaiono attorniati da un più abbondante tessuto connettivo ricco di nuclei, che pare comprima e strozzi le cellule simpatiche.

Pertanto il quadro anatomo-patologico dell'intossicazione per via inalatoria è quello di una regressione degli elementi più nobili dell'organismo.

Il rene di per sè solo colle sue profonde alterazioni può essere la causa della morte.

Esami collaterali. — Con gli esami collaterali misi in evidenza sin dai primi giorni un aumento dei *solfati nelle urine e solo tardivamente lievi traccie di albumina;* e dall'esame dei sedimenti numerosi cilindri, in parte ialini, nonchè globuli rossi e qualche leucocito polinucleato.

Dai conteggi ripetuti risultò che gli eritrociti, fin dai primi giorni, erano diminuiti; tale diminuzione andò sempre più accentuandosi così da osservarne, negli ultimi giorni che precedettero la morte, 4.600.000.

Questa diminuzione è veramente suggestiva, se noi pensiamo che in un gatto normale la quantità di emazie si aggira sui 9.000.000 per mmc. (Vedi descrizione dettagliata tabelle IV, V).

Avvelenamento per via gastrica.

Sugli animali (cavia, conigli) il tossico venne somministrato per via gastrica in dosi gradualmente progressive da 1/10 di cmc. fino a 20, 30, 50 goccie al giorno a digiuno. Alla somministrazione seguivano, già anche dopo le prime volte, crisi a tipo epilettoide, contrazioni tonico-cloniche degli arti, midriasi, scomparsa dei riflessi, ecc., fenomeni che duravano pochi minuti restituendo all'animale un'apparente integrità. Essi andarono accentuandosi sempre più finchè dopo un mese circa ad essi seguiva un periodo di depressione, quasi uno stato comatoso. La morte avveniva dopo un periodo medio di 30 giorni, quando l'animale era notevolmente diminuito di peso.

L'esame macroscopico alla necroscopia non ha rilevato nessuna alterazione degna di nota ad eccezione di quella della mucosa gastrica la quale presentava costantemente in tutti i casi focolai emorragici puntiformi sparsi regolarmente più abbondanti sulla regione del fondo, o a striature lungo i solchi delle pieghe della mucosa; a carico dei polmoni, area di congestione.

L'esame microscopico ha dimostrato che il tossico, agendo in diversi punti e non uniformemente produce in prevalenza lesioni circoscritte che sono veramente imponenti e lievi fatti diffusi. Ad una iperemia intensissima dei vasi e capillari intertubulari, con piccole emorragie peri- ed endoghiandolari degli strati superficiali della mucosa, segue una mortificazione delle cellule mucose che appaiono senza nucleo o con nucleo in disfacimento e con protoplasma profondamente alterato. Le cellule parenchimali sottostanti reagiscono all'azione attenuata del tossico tumefacendosi così da occludere il lume ghiandolare, mentre aumentano gli elementi mesenchimali di sostegno. In secondo stadio più avanzato anch'essi soccombono in preda a necrosi da coagulazione. Le prime a scomparire sono generalmente le cellule delomorfe, mentre le adelomorfe resistono più a lungo.

Attorno a un focolaio necrotico che in tal modo si viene a costituire oltre la intensa iperemia si notano fatti di infiltrazione parvicellulare. Le alterazioni diffuse della mucosa sono rappresentate ora da una lieve tumefazione delle cellule o da un'incipiente necrosi degli strati superficiali o da un aumento del connettivo interstiziale. (Vedi figura N. 4).

Gli altri organi dell'animale intossicato per via digerente presentano poche alterazioni diffuse, non specifiche.

Nel polmone aree estese di congestione e di emorragie endo-alveolari che

noi non sappiamo fino a qual punto mettere in rapporto con l'azione del CS_2, quantunque sappiamo che il polmone è forse il principale organo di eliminazione del suddetto tossico. (Vedi figura N. 5).

Congestione del fegato e della milza, con qualche fatto di degenerazione adiposa a carico del primo, processo che colpisce in prevalenza le cellule di origine mesenchimale e una tumefazione diffusa delle cellule nobili, talvolta idropiche.

Il rene è l'organo che dopo lo stomaco presenta le più gravi alterazioni; oltre una imponentissima congestione sopratutto nel glomerulo, si notano, a focolai sparsi senza una chiara topografia, processi di degenerazione adiposa finissima che colpisce gli epiteli escretori dei tuboli contorti. Anche nel connettivo interstiziale qualche rara goccia adiposa. A carico del cervello una lievissima degenerazione adiposa degli endotelii delle piccole arterie e nulla a carico delle cellule nobili. Pertanto il quadro dell'intossicazione per via del tubo digerente è quello di una gastrite emorragica con nefrite subacuta.

Io non posso dire in quale maniera agisca il veleno che ho introdotto (sono in corso ricerche chimiche) se cioè determini un'azione diretta irritante sulla mucosa agendo di per sè solo o si combini con i componenti del succo gastrico agendo così indirettamente. Il fatto è che le lesioni che determina non sono trascurabili anche se esse non sono sufficienti a determinare la morte. Questa probabilmente avviene per la lesione renale, a determinare la quale non posso dire fino a qual punto concorra il solfuro assorbito sotto qualsiasi forma, o sostanze tossiche diverse entrate in circolo attraverso la mucosa gastrica alterata.

Concludendo:

Nell'intossicazione per via gastrica abbiamo una localizzazione specifica delle alterazioni sulla mucosa gastrica e pochi fatti degenerativi diffusi: mentre nell'intossicazione per via inalatoria i fatti degenerativi diffusi si presentano in modo veramente imponente.

Per gli esami collaterali vedi descrizione dettagliata tabelle N. 1, 2, 3.

Patogenesi.

Da quanto fu sopra esposto, le alterazioni anatomo-patologiche ottenute per via inalatoria sono molto più imponenti di quelle ottenute per via gastrica.

Nel primo caso il CS_2 penetra direttamente nell'organismo attraverso le vie aeree, provocando in prevalenza, accanto a lievissimi processi flogistici, profondi processi degenerativi, diffusi non uniformemente.

Il tossico, penetrato nel sangue, viene immediatamente portato a contatto con tutti i tessuti; e, se si considera che il sangue compie il giro del corpo in 23'', si può facilmente comprendere la rapidità con cui la disseminazione avviene nell'organismo, producendo nell'individuo quei lievi disturbi subbiettivi ed obbiettivi che compaiono sin dai primi giorni e che furono messi in evidenza dal dott. Heim negli operai durante il lavoro.

Come appare dalla sintomatologia clinica, il tossico agisce su la funzionalità degli organi in due modi:

Dapprima eccitandola, poi paralizzandola; cioè nel primo periodo (periodo di eccitazione) si hanno fenomeni di iperattività anatomico-cellulare, nel secondo periodo (periodo di depressione) compaiono fenomeni di degenerazione del tessuto parenchimale, fenomeni di regressione, ecc.

Questo tossico si combina coll'emoglobina (secondo alcuni autori si formerebbe solfo-metaemoglobina, ma altri lo mettono in dubbio) modificando la resistenza dei globuli rossi; ha perciò azione emolitica, provocando così un grado più o meno spiccato di anemia, e turbando il ricambio emoglobinico.

L'emoglobina, resa libera, viene in parte eliminata dai reni, in parte fissata dal fegato, e per conseguenza si viene ad avere una iperproduzione di bile con feci ipercromiche, talora ittero, urobilinuria, emoglobinuria, come ebbero a riscontrare molti autori in individui intossicati dal CS_2.

Il fatto che nelle donne gravide, colpite da intossicazione da CS_2, si sono osservati con frequenza aborti, nati morti e neonati con scarsa vitalità, ci dimostra che il tossico passa, attraverso il circolo placentale, dalla madre al feto, il quale risente così in senso sfavorevole dello stato della madre intossicata.

I disturbi nervosi sono quelli che più rapidamente e con una sintomatologia svariatissima si presentano a noi con un quadro talvolta veramente suggestivo. Il fatto di non aver riscontrato nessuna alterazione anatomica a carico delle cellule nervose, ci dice come i sintomi nervosi rappresentino dapprima un fenomeno puramente funzionale. Vale a dire l'azione del CS_2, come si osserva anche per gli anestetici, deve essere essenzialmente fisico molecolare, cioè è tale da alterare colla sua frequenza soltanto l'equilibrio molecolare del protoplasma, equilibrio che viene a ripristinarsi coll'eliminazione del veleno.

Basta infatti l'allontanamento dell'operaio dalla fabbrica ai primi accenni di intossicazione, basta cioè togliere la « causa peccans » perchè si osservi la scomparsa dei disturbi nervosi pur senza far uso di alcun mezzo terapeutico.

Solo molto più tardi si potranno osservare vere alterazioni anatomiche delle cellule nervose, alterazioni che ci spiegano quelle turbe funzionali permanenti che alcuni autori hanno osservato in individui intossicati.

Il CS_2 agisce su tutto l'asse cerebro-spinale sopprimendone dapprima le funzioni psichiche e volitive, e quindi arrestando la funzione dei centri vitali allogati nel midollo allungato.

L'azione del CS_2 sul cervello ci spiega quei disturbi che osserviamo a carico degli operai intossicati, cioè: la cefalgia, l'insonnia, i disturbi psichici, gli accessi maniacali, le convulsioni; e così pure l'incoordinazione dei movimenti e l'andatura traballante sono direttamente conseguenti a turbe funzionali del cervelletto.

Le lesioni del sistema nervoso periferico, messe in evidenza dal Köster, ci spiegano le paresi, le paralisi e le neuriti.

I disturbi funzionali che si osservano nei primordi dell'intossicazione a carico del cervello, se l'operaio non abbandona subito la fabbrica, vanno maggiormente aggravandosi per la comparsa della degenerazione adiposa dell'endotelio e delle pareti vasali dei piccoli e medî vasi cerebrali; degenerazione che diminuisce il lume dei vasi e conseguentemente riduce di molto la quantità fisiologica di sangue destinata ad irrorare il cervello, alterando gli scambi nutritivi tra il plasma e il tessuto nervoso.

Molti autori sostengono che le alterazioni funzionali del sistema nervoso non hanno base anatomica, e ritengono che nella maggior parte dei casi si tratti per lo più di soggetti isterici, sui quali l'intossicazione agisce da rivelatore dell'isterismo latente (Arndt-Morandon de Montyel, Kraepelin). Soltanto i fenomeni acuti ed immediati possono essere dovuti al CS_2.

Tanzi-Lugaro fanno notare però che la critica di Arndt, la quale si fonda sulla mancanza di un quadro unico di psicosi da CS_2, è assolutamente ingiustificata; l'esperienza clinica nel campo degli avvelenamenti ci dimostra anzi che una stessa causa tossica può dar luogo alle sindromi più svariate.

Il rene, che è l'organo principale di eliminazione di questo tossico, a poco a poco va incontro a fatti degenerativi che colpiscono tutto l'apparato escretore.

A carico del polmone compaiono pure fatti degenerativi più o meno imponenti e così pure a carico del fegato; così che, menomati non solo funzionalmente ma anche anatomicamente gli emuntori, l'organismo si trova nell'impossibilità di espellere il tossico che penetra attraverso l'apparato respiratorio.

Ma non basta: a questo tossico di origine esogena si uniscono i tossici di origine endogena, per cui la sintomatologia subbiettiva ed obbiettiva dell'ammalato va man mano aggravandosi sino ad arrivare ad uno stato comatoso a cui fa seguito l'esito letale.

***

Gli esperimenti eseguiti da me parranno a taluno criticabili nel senso che gli animali adoperati non sono stati trattati nelle identiche condizioni nelle quali può trovarsi l'uomo: e cioè che le dosi di tossico somministrato, ed i periodi di contatto col tossico stesso, non corrispondono a quelli che si hanno nell'intossicazione spontanea.

Faccio notare che il mio compito non era quello di riprodurre in tutte le precise condizioni l'intossicazione industriale, ma di mettere in evidenza le alterazioni anatomo-patologiche, nel loro semplice valore.

Aggiungo poi che anche qualora si volesse riprodurre sperimentalmente sugli animali l'intossicazione sulfo-carbonica dell'uomo i risultati avrebbero sempre un valore relativo in quanto gli animali da esperimenti non sono l'uomo, con tutte le cause che ne determinano una maggiore sensibilità per il tossico, come le tare ereditarie (alcoolismo, sifilide, tubercolosi, ecc.).

La profilassi.

Da tutto quello che dissi finora risulta che il CS_2, anche se chimicamente puro, può produrre gravi turbe funzionali permanenti e persino la morte. E poichè, come ho già ricordato, oggi esso viene impiegato su larga scala in molteplici industrie, ed i casi d'intossicati si vanno facendo sempre più frequenti, s'impone la necessità di prendere quelle misure profilattiche che possono diminuire, se non abolire la sindrome morbosa.

Tali misure riguardano e l'ambiente di lavoro e le maestranze.

L'ambiente. — La profilassi deve essere rivolta contro la diffusione dei vapori, ed è per questo che è necessario conoscere la quantità minima che ha ancora un'azione tossica, e la quantità che può essere tollerata da tutti nell'ambiente.

Come già ricordai nella prima parte è merito del dott. Heim l'aver dimostrato sperimentalmente nell'interno delle officine:

a) che 10-12 mmg. di CS_2 per 1 mc. di aria determinano in mezz'ora fenomeni pericolosi per la vita;

b) che 2-3 mmg. per mc. si possono sopportare per mezz'ora-1 ora circa;

c) che 1-1, 2 mmg. anche per molte ore produce solo lievi disturbi: quindi si dovrà stabilire la percentuale del CS_2 che deve trovarsi nell'ambiente di lavoro e procedere a frequenti controlli, affinchè questa percentuale non aumenti.

Ma gli strumenti od apparecchi fisici e chimici destinati a svelare le condizioni igieniche di un ambiente sono indicatori molto meno sensibili dell'organismo umano. Di qui la necessità che la prevenzione dell'intossicazione professionale non potrà essere efficace senza l'istituzione del cosidetto medico di fabbrica.

Questi, oltre che essere profondo nelle discipline mediche generiche, dovrà conoscere la lavorazione che viene eseguita nello stabilimento ove presta l'opera sua, tutti i dati tossicologici delle sostanze usate, le sindromi morbose che il tossico produce, la tecnica per scoprirne i sintomi iniziali. Un medico fornito di tutti questi requisiti potrà essere un buon giudice nell'ammissione di operai in quelle parti ove si richiedono requisiti speciali per resistere all'azione del CS_2, potrà scoprire tempestivamente gli intossicati, dare consigli di indole igienica all'esercente d'industria. Io sono convinto che il medico di fabbrica può essere un coadiutore di primo ordine nella repressione dell'intossicazione professionale, tanto che se la legge tardasse ad introdurre il medico nelle fabbriche questo medico meriterebbe di essere chiamato dagli industriali.

L'ideale della profilassi sarebbe d'impedire la diffusione del CS_2: ma sovente questa condizione non si può realizzare, e in tal caso si dovranno mettere in opera mezzi adatti per allontanare i vapori; e cioè: ambienti di grande cubatura, muniti di aperture sufficienti per una rapida rinnovazione

dell'aria; aspiratori in basso poichè i vapori del solfuro sono più pesanti dell'aria.

Ma il prof. Loriga nella sua recentissima comunicazione fatta sul bollettino del lavoro intitolata « Le condizioni igieniche nell'industria della seta artificiale » giudica che questi mezzi già adottati presso alcuni stabilimenti sono insufficienti e consiglia invece (similmente a quanto aveva già consigliato il prof. Monti dopo gli studi sul mercurialismo nei lavoratori cappellai):

a) Di modificare gli impianti in guisa da renderli capaci di captare i detti vapori nel sito stesso in cui si producono.

b) Non disperdere i gas aspirati nell'atmosfera che circonda immediatamente i locali di lavoro per evitare il pericolo che possono penetrare di nuovo negli stessi ed in altri locali più o meno vicini.

In alcune officine, in Francia in cui si lavora il caucciù, per evitare incendi molto facili data la grande infiammabilità del CS_2, si sono adottate misure che indirettamente garantiscono anche la salute dei lavoratori. Parlo del cosidetto « Coffrage » mirante ad impedire la diffusione dei vapori: si tratta di una specie di gabbia rivestita di una invetriata, con orifici per lasciar passar le mani. In basso poi c'è un foro di ventilazione, comunicante con un ventilatore centrifugo aspirante.

Questo metodo ha dato ottimi risultati, e il suo impiego dovrebbe essere generalizzato. Nelle officine Bergougnan e Michelin, dove questo sistema è stato adottato, il numero degli intossicati è diminuito fortemente.

Le maestranze. — Nessun operaio dovrà essere ammesso in uno stabilimento in cui si adoperi il CS_2, se non sia stato preventivamente visitato da un sanitario e dichiarato idoneo, in quantochè nella genesi dell'intossicazione da CS_2 hanno grande importanza le tare organiche, specialmente quelle dovute all'alcoolismo, alla sifilide e alla tubercolosi.

Al lavoro sul CS_2 non dovranno essere ammesse donne nè maschi inferiori ai 16 anni (queste disposizioni già da molti anni vigono presso nazioni estere come, per es., la Svizzera, l'Inghilterra, ecc.).

Periodicamente gli operai dovrebbero essere visitati, e subito allontanati dal lavoro qualora presentino i sintomi dell'intossicazione.

Di capitale importanza sarebbe una giusta e regolare disposizione dei turni di lavoro, in modo che l'operaio rimanga poco tempo a contatto col CS_2.

Alle maestranze dovrebbero essere consigliate speciali norme igieniche: uscire all'aperto durante le ore di riposo; evitare di mettere le mani in bocca durante il lavoro; non mangiare nell'officina; lavare accuratamente le mani prima dei pasti, ecc.

Queste ultime norme sono volte ad evitare dispepsie gastriche che si riscontrano frequentemente e che sono provocate dall'ingestione, insieme col bolo alimentare, di piccole quantità di CS_2, che determinano lesioni a carico dello stomaco; lesioni rilevate al tavolo anatomico dal dott. Redaelli e che io ho riprodotto sperimentalmente negli animali.

Fig. 1.

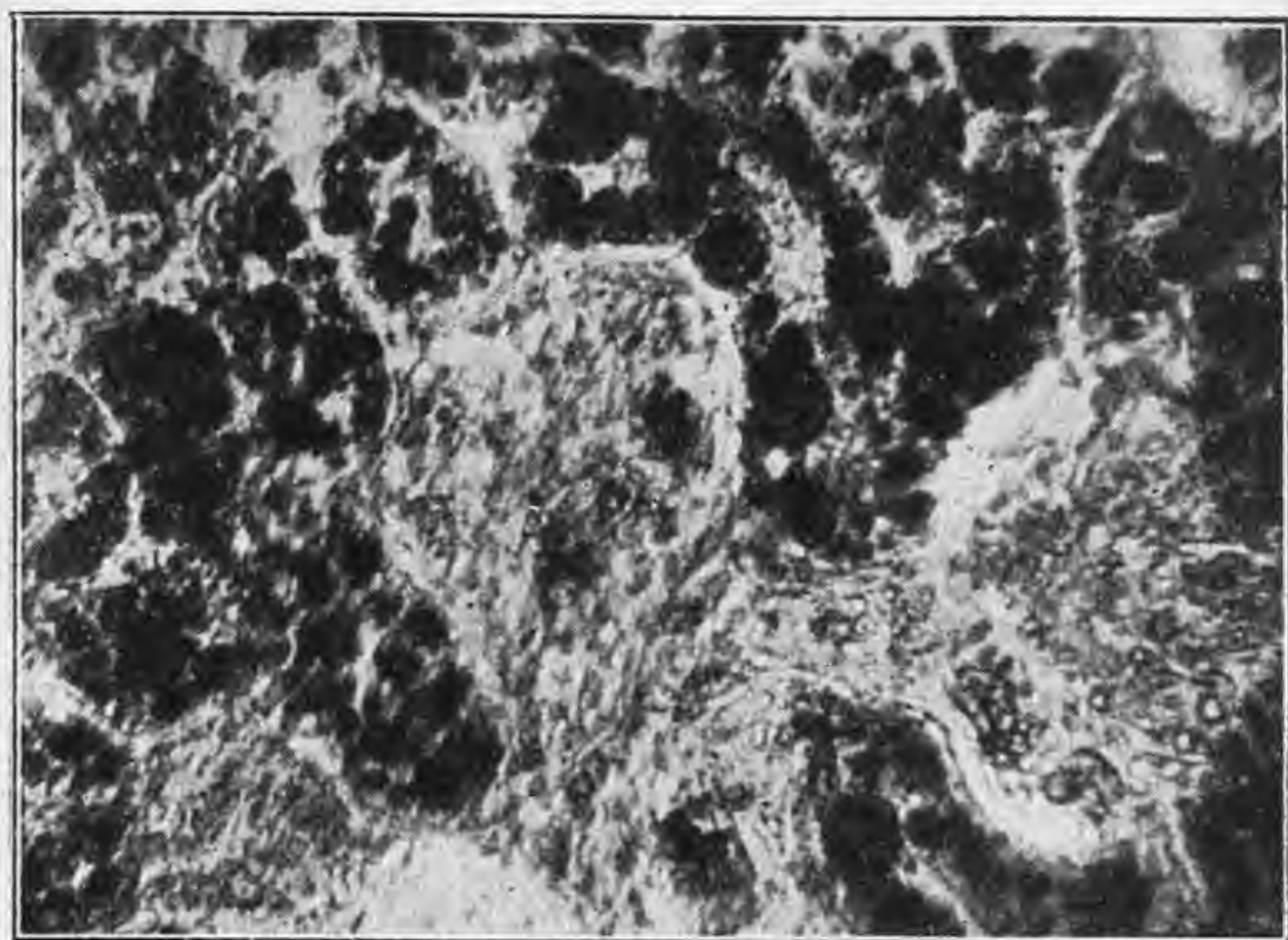
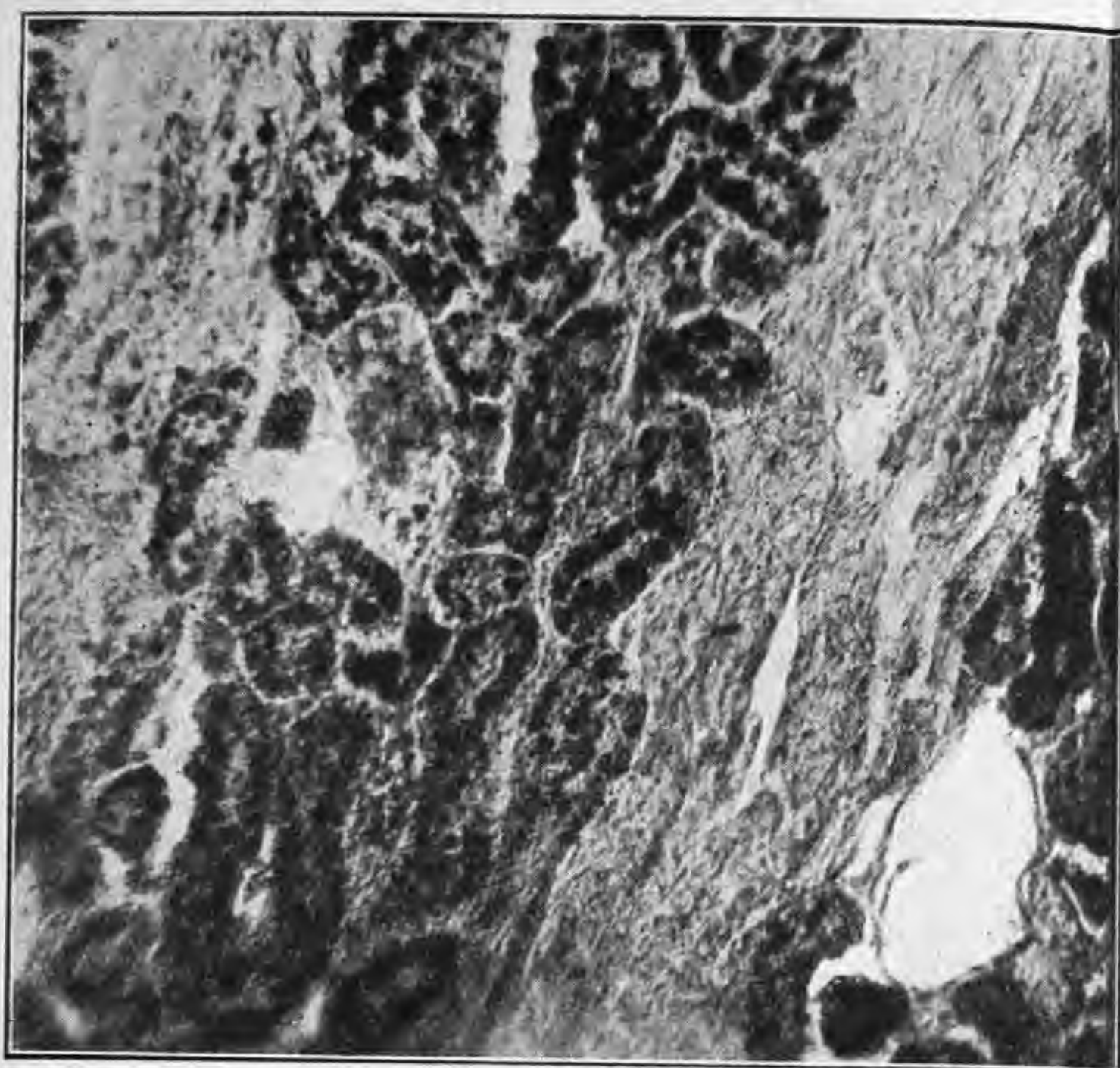
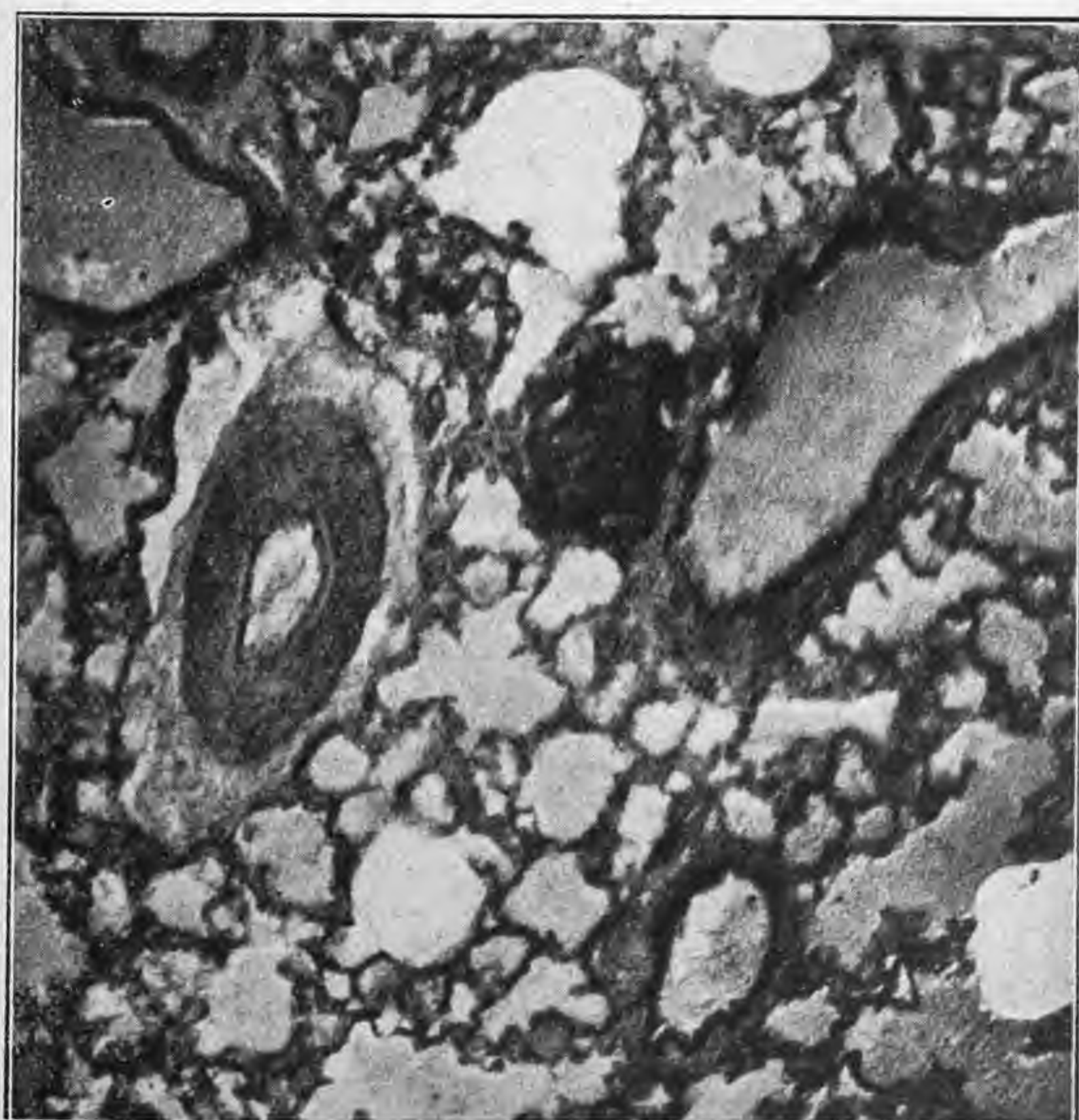
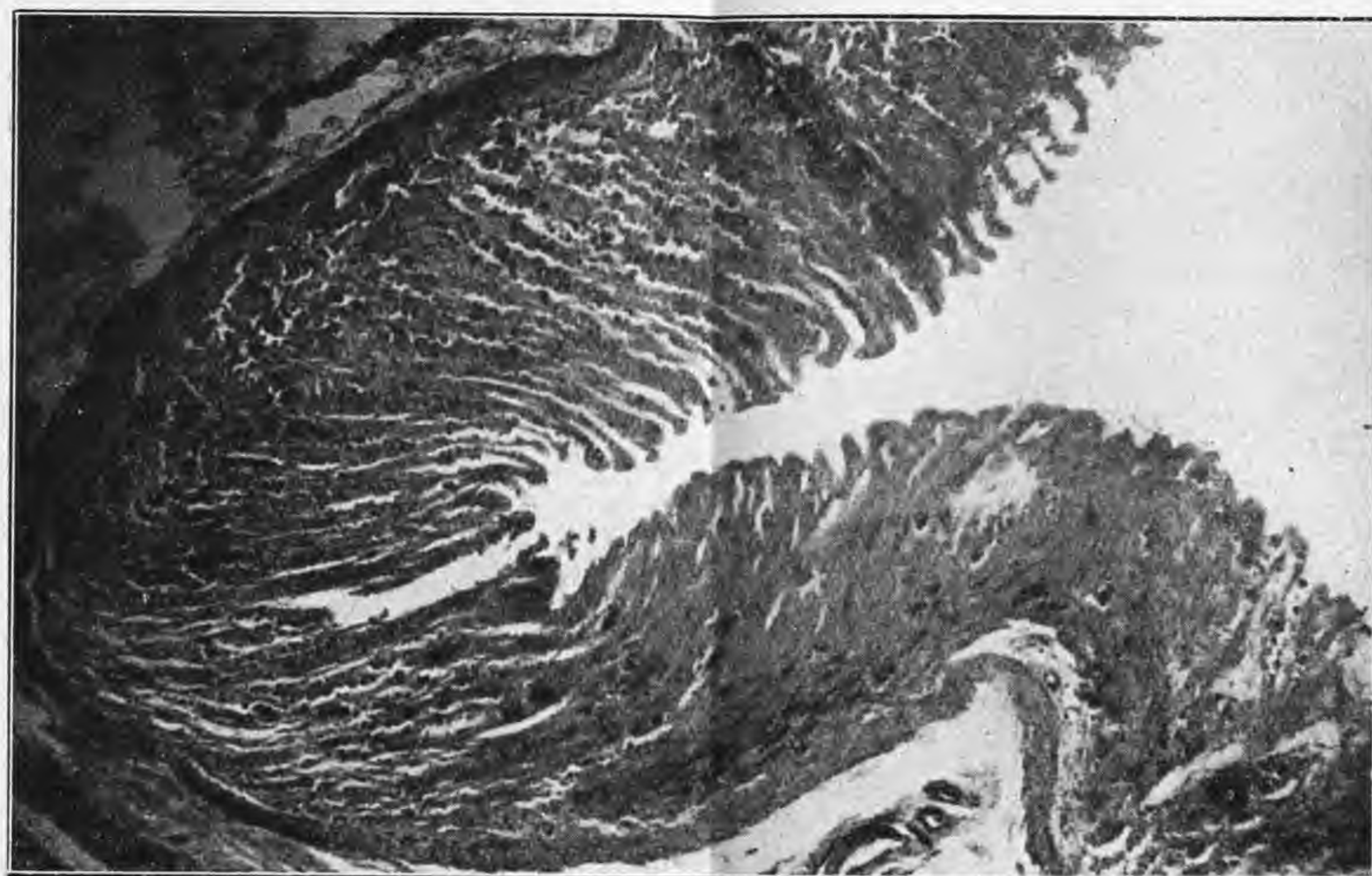
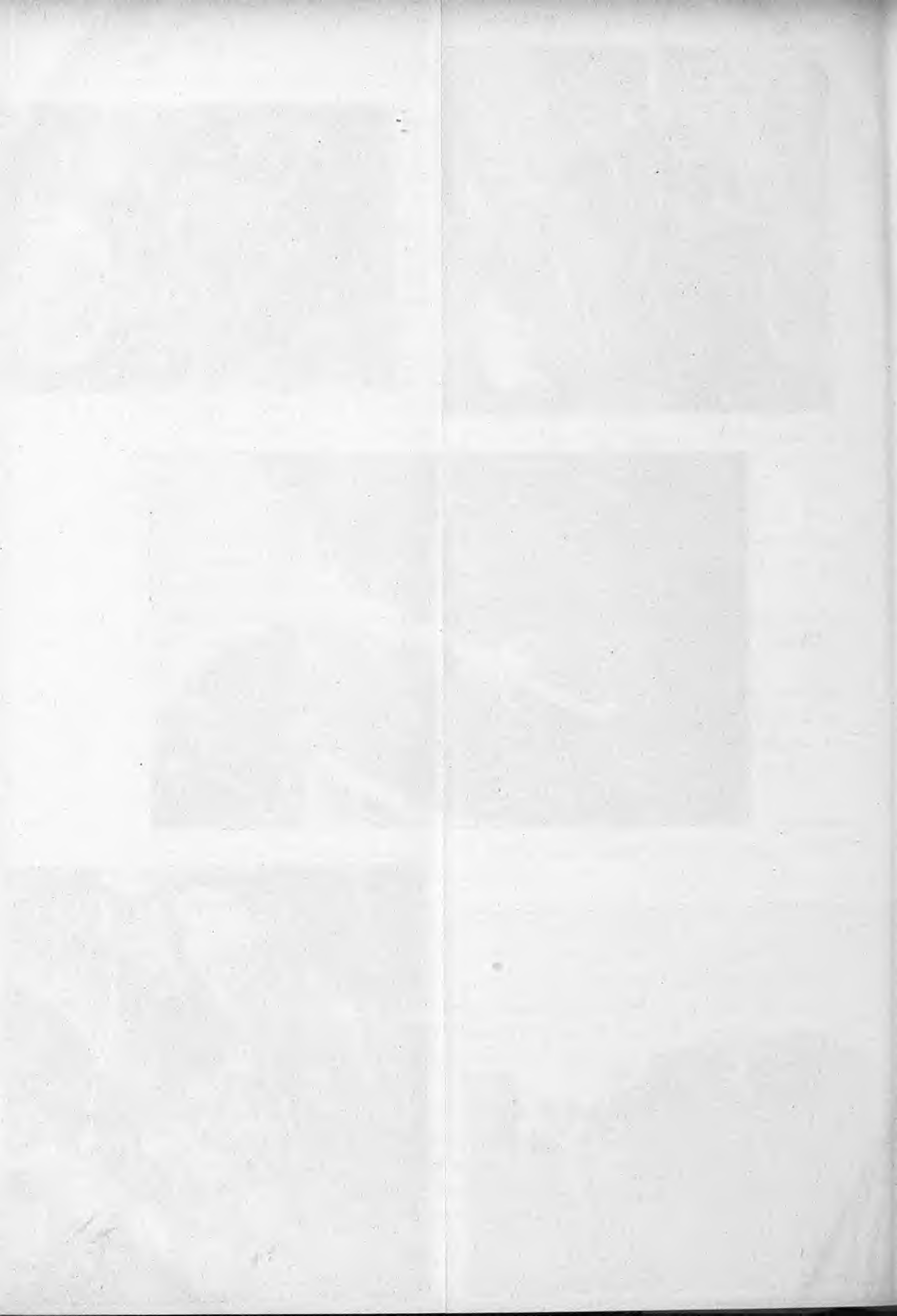



Fig. 2.

Fig. 3.

Inoltre (come risulta dalle disposizioni interne di stabilimenti francesi, inglesi ed anche italiani) è opportuno mettere a disposizione degli operai latte; quest'ultimo per la sua azione diuretica è un ottimo disintossicante dell'organismo.

Credo che solo l'adozione integrale di queste norme profilattiche potrà far diminuire notevolmente e ridurre ad un minimum il numero degli intossicati; ma come si verifica per altri tossici in altre industrie questi non scompariranno completamente: di qui la necessità di fare in modo a che le assicurazioni provvedano per tali casi.

La questione delle assicurazioni per intossicazioni chimiche professionali è in Italia ancora allo stadio delle discussioni preliminari, mentre l'Inghilterra possiede una legge fin dal 21 dicembre 1906. (Act to consolidate and amend the law with respect to compensation to workmen for iniuries suffered in the course of their employement. - *Bull. Off. Intern.*, page 517), che contempla anche il CS_2 come agente di malattia professionale.

La Svizzera ha adottato lo stesso punto di vista degli inglesi.

Autorizzata dalla legge federale del 23 marzo 1867 (art. 5, lettera *D*) a designare le sostanze il cui impiego è sufficiente ad ingenerare gravi malattie. il Consiglio federale ha designato da principio il piombo, l'arsenico, il mercurio, il fosforo giallo, il cianogeno, ecc. In seguito ha esteso i dati d'applicazione della protezione legale (18 gennaio 1901).

Ad eccezione di queste due nazioni estere non vi è altro paese che possegga una legislazione completa in materia.

Solo in questo modo, cioè coll'adozione integrale delle norme profilattiche surricordate e con opportune disposizioni legislative riguardanti le intossicazioni professionali, potremo constatare con orgoglio nel fiorire splendido dell'industria della gomma e della seta artificiale, come al di sopra degli interessi puramente economici dell'industria, si elevi lo spirito umanitario che impedisce la menomazione della costruzione fisica e mira a mantenere salva e intatta la vita organica della classe lavoratrice.

TABELLA I. — REPERTO EMATICO NORMALE DEGLI ANIMALI ADOPERATI.

CONIGLI.

N. Anim.	Peso in gr.	Globuli rossi per mm³.	Globuli bianchi per mm³.	FORME GRANULOSE			FORME NON GRANULOSE	
				Neutrofili %	Eosinofili %	Basofili %	picc. linf. %	grand. linf. %
1	1.800	5.500.000	6.180	50.5	—	2.5	57	9
2	1.500	6.700.000	8.000	52	—	0.5	36.5	11
3	1.700	4.350.000	7.860	55	1	2	34	8
4	1.650	5.200.000	6.500	45	—	—	38	17
MEDIA		5.430.000	7.130	50.2	0.5	1.25	36.1	11

CAVIE.

N. Anim.	Peso in gr.	Globuli rossi per mm³.	Globuli bianchi per mm³.	FORME GRANULOSE			FORME NON GRANULOSE	
				Neutrofili %	Eosinofili %	Basofili %	picc. linf. %	grand. linf. %
1	425	4.800 000	10.300	57	1	—	32	10
2	370	6.500.000	9.000	39	25	1	42	15.5
3	390	5.200.000	11.750	40	—	1	43	16
MEDIA		5.300.000	10.350	45	1.16	0.62	38	13.2

GATTI (I gruppo).

N. Anim.	Peso in gr.	Globuli rossi per mm³.	Globuli bianchi per mm³.	FORME GRANULOSE			FORME NON GRANULOSE	
				Neutrofili %	Eosinofili %	Basofili %	picc. linf. %	grand. linf. %
1	475	6.500.000	8.700	61	0.5	3	25	10.5
2	397	7.955.000	11.150	45	0.5	—	39	15.5
3	417	8.725.000	7.400	46	1	1.5	36.5	15
4	402	9.160.000	9.125	41	1	—	36	22
MEDIA		8.830.000	9.093	48.1	0.72	1.5	34	15.3

GATTI (II gruppo).

N. Anim.	Peso in gr.	Globuli rossi per mm³.	Globuli bianchi per mm³.	Neutrofili %	Eosinofili %	Basofili %	picc. linf. %	grand. linf. %
5	1475	8.250.000	8.300	48	—	2	37	13
6	1600	7.950.000	9.150	54	1	1	33	11
MEDIA		8.100.000	8.700	51	0.5	1.5	35	12

TABELLA II. — REPERTI NELL'INTOSSICAZIONE PER VIA GASTRICA.

I GRUPPO DI ESPERIENZE.

N. Animali	Data	Dose in gocce	Peso in grammi	Feci	Globuli rossi per mm³.	Globuli bianchi per mm³.	Forme granulose			Forme non granulose		CONCLUSIONI
							Neutrofil %	Eosinofili %	Basofili %	Piccoli linfociti %	Grandi linfociti %	
	1924											
1	18-X	5	1800	—	5300000	6180	50	1	25	37.5	9	Diminuzione dei globuli rossi costante.
	24-X	10	1750	sangue	6000000	7600	48	3	25	31.5	15	Aumento dei globuli bianchi (specialmente degli eosinofili e dei grandi linfociti.
	30-X	15	1625	«	4800000	8350	39	65	15	29	24	
	1-XI	20	1580	«	4850000	9300	30	7	2	32	29	Diminuzione progressiva del peso.
+	2-XI	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Presenza costante di sangue nelle feci.
2	18-X	10	1500	—	5100000	5700	40	1	3	40	16	Nelle urine (l'esame non è stato citato nella tabella per mancanza di spazio) si è notato sempre un forte aumento dei solfati e qualche volta tracce di albumina. Qualche cilindro granuloso e qualche globulo rosso.
	24-X	15	1450	sangue	5350000	6220	42	2	2	33.5	205	
	30-X	20	1455	«	4900000	6890	37	4	1	32	26	
	3-XI	25	1410	«	4200000	7030	34	8	2	31	25	
+	7-XI	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
3	18-X	15	1700	—	4350000	7360	55	1	2	34	8	
	26-X	25	1670	—	4300000	8000	53	1	2	33	11	
	31-X	35	1625	sangue	3800000	9160	47	4	1	28	20	
	7-XI	40	1557	«	3750000	9800	41	5	2	30	22	
+	13-XI	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
4	18-X	8	1650	—	5200000	6500	45	—	—	38	17	
	26-X	16	1525	—	5250000	6975	44	15	15	35	18	
	31-X	24	1500	sangue	4900000	7115	41	3	1	32	23	
	4-XI	36	1465	«	4250000	7925	38	45	2	30.5	25	
+	9-II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

OSSERVAZIONI. — La sintomatologia e l'esame macroscopico, uguali per tutti gli animali, non furono riprodotti nella II e III tavola per mancanza di spazio. (Vedi descr. Particolaregg. (pag. 18-19).

TABELLA III. — INTOSSICAZIONE PER VIA GASTRICA.
II GRUPPO DI ESPERIENZE. - CAVIE.

N. Animali	Data	Dose in gocce	Peso in grammi	Feci	Globuli rossi per mm³.	Globuli bianchi per mm³.	Forme granulose			Forme non granulose		CONCLUSIONI
							Neutrofili %	Eosinofili %	Basofili %	Piccoli linfociti %	Grandi linfociti %	
	1925											
1	1-1	10	425	—	480000	10300	57	1	–	32	19	I dati ottenuti con questo secondo gruppo di animali, si sovrappongono a quelli ricordati nella Tabella II.
	10-1	15	400	—	5125000	12800	50	0.5	2.5	30	17	
	17-1	20	373	sangue	4323000	17125	41	7.5	1.5	28	22	
	25-1	25	337	«	4000000	16126	39	9.5	1.5	25	25	
+	27	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
2	1-1	5	370	—	6500000	9669	40	—	1	43	16	Diminuzione dei globuli rossi.
	10-1	10	350	sangue	6225000	11125	38.5	2.5	—	40	19	Lieve eosinofilia.
	17-1	15	320	«	5850000	11960	36	4.5	2.5	35	22	Aumento dei grandi linfociti.
+	3-2	20	312	«	5025000	13880	31.5	7.5	1.5	29.5	30	
3	1-1	10	337	—	5200000	11750	40	—	1	43	16	Leucocitosi.
	1-1	10	320	—	5025000	12000	38	2.5	0.5	40	19	Diminuzione del peso (circa un terzo).
	18-1	10	300	sangue	4861000	13500	35	4.5	2.5	37	21	
	26-1	10	280	«	4260000	13600	37	6	1.5	31.5	24	
+	29	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

OSSERVAZIONI. — La sintomatologia e l'esame macroscopico coincidono esattamente con quelli osservati negli animali della prima esperienza.

TABELLA IV. — REPERTI NELL'INTOSSICAZIONE PER VIA INALATORIA.
I GRUPPO DI ESPERIENZE.

N. Animali	Data	Peso in grammi	Urine	Globuli rossi per mm³.	Globuli bianchi per mm³	Forme granulose			Forme non granulose		CONCLUSIONI
						Eosinofili %	Neutrofili %	Basofili %	Piccoli linfociti %	Grandi linfociti %	
Gatto 1	10-1	475	—	7500000	8700	0.5	61	3	25	10.5	Diminuzione costante del peso.
	17-1	400	aumento solfati 2 gr.	6175000	11127	1.5	47	1.5	31	19	
	23-1	390	cilindri granulosi	60100000	11150	7.5	38	2	29	24	Lieve diminuzione di globuli rossi.
	25-1	383	poche emazie	5900000	9175	9.5	41	2.5	20	27	
+	27	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Gatto 2	10-1	397	«	7150000	11150	0.5	45	—	39	11.5	Leucocitosi costante.
	18-1	378	aumento solfati	7000000	9160	2.5	43	1.5	34	19	Aumento degli eosinofili e dei grandi mononucleati.
	25-1	320	albumina velo	6876000	12350	7.5	39	2.5	29	32	
	28-1	317	assenze di cilindri	6150000	11850	11.5	33	1.5	31	24	Aumento solfati e solo tardivamente tracce di albumina, rari cilindri granulosi, qualche globulo rosso e bianco.
+	29	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Gatto 3	10-1	417	—	9760000	9125	1	41	—	36	22	
	16-1	403	aumento solfati	9600000	9975	1.5	395	2	35	23	
	26-1	378	pres. di albumina	8650000	10750	3.3	37	1.5	31	30	
	31-1	356	rari cilin. granulosi	7175000	10995	7.5	33	2	31	30	
+	1-2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Gatto 4	10-1	402	—	8725000	7400	1	46	1.5	36.5	15	
	17-1	383	aumento solfati	8150000	9210	1.5	49	—	34.5	15	
	25-1	347	albumina velo	7325000	9625	4.1	41	2.5	29	22	
	31-1	302	emazie	6850000	10010	7.5	39	2	27.5	24	
+	1-2	—	rari cilindri	—	—	—	—	—	—	—	

OSSERVAZIONI. — La dose fu di 1 cmc. per 1 mc. Il periodo di permanenza oscillò da 10 a 20 minuti al massimo, poichè i gatti giovanissimi potevano resistere solo per poco al tossico e si dovevano togliere per protrarre loro la vita. La sintomatologia e l'esame macroscopico, uguali per tutti gli animali, non furono riprodotti nella IV-V ta-

TABELLA V. — REPERTI NELL'INTOSSICAZIONE PER VIA INALATORIA.
II GRUPPO DI ESPERIENZE.

N. Animali	Data	Peso in grammi	Urine	Globuli rossi per mm³.	Globuli bianchi per mm³.	Forme granulose			Forme non granulose		CONCLUSIONI
						Neutrofili %	Eosinofili %	Basofili %	Piccoli linfociti %	Grandi linfociti %	
Gatto 1	2-2	1475	—	8.800000	8.400	40.5	4	2.5	32	22	Questi gatti, essendo gịà adulti e robusti, resistettero due mesi all'avvelenamento quindi si ebbero risultati più suggestivi e cioè: Forte diminuz. dei globuli rossi. Forte leucocitosi: eosinofilia spiccata. Aumento dei grandi linfociti. Anasicitosi. Poichilocitosi. Forte diminuzione del tasso emoglobinico (33 al Fleisch). Cilindruria. Albuminuria. Forte aumento solfati, forte diminuz. del peso.
	17-2	1425	aumento solfati	6.300000	9.000	31	16	2	26	25	
	2-3	1280	«	5.890000	10.000	22	28.5	2.5	24	33	
	14-3	1125	albumina	4.700000	11.150	17	32	1.5	19.5	30	
+	19-3	—	cilin. granulosi	—	—	—	—	—	—	—	
2	2-2	1600	—	8.700000	9.550	48	2	2.5	34	13.5	
	17-2	1520	albumina	7.450000	9.350	39	13.5	1.5	30	16	
	2-3	1400	cilin. granulosi	5.960000	11.070	31	19	2	20	18	
	14-3	1277	leucociti	5.550000	15.720	27	29.5	2.5	17	24	
+	19-3	—	emazie, cellule di sfaldamento	—	—	—	—	—	—	—	

OSSERVAZIONI. — La dose fu di 2 cmc. per 1 mc.; il periodo di permanenza oscillava da un'ora e mezza a due ore. (Per la sintomatologia ed il reperto macroscopico ved. al titolo: « La profilassi ».

BIBLIOGRAFIA.

1856. DELPECH. *Mémoire sur les accidents que développe le* CS_2. (Lu à l'Académie de Médecine, le 15 janvier 1856).

1857. SCHLAGDENHAUFFER. *Recherches sur le* CS_2. Thèse de Doctorat, Faculté des Sciences de Nancy, Dunod d. Paris.

1863. DELPECH. *Nouvelles recherches sur l'intoxication spéciale que détermine* CS_2. Ann. d'Hygiène publique, 1863, t. XIX, p. 65 (24 nouvelles obs. avec troubles visuels).

1864. BERGERON et LEVY. *Note sur l'anesthésie de la cornée dans l'empoisonnement par* CS_2. Gaz. Méd. de Paris, p. 584.

1865. TAVERA. *Intoxication par* CS_2.

1867. GOURDON. Thèse de Paris.

1868. GAILAND. *Intoxication par* CS_2 *chez les ouvriers employés à la vulcanisation.*

1872. SIDOT. Comptes-rendu de l'Académie des Sciences, t. XXIV, p. 179.

1874. HUGUIN. *Intoxication par* CS_2. Thèse de Paris.

1875. GOWERS. *25 cas d'amblyopie par* CS_2. Soc. d'Opht. du Royaume-Uni, 1875, p. 266.

1876. ALI. *Des amblyopies toxiques.* Rec. d'Opht., p. 756.

» MARCHE. *Intoxication par* CS_2. Thèse de Paris.

» LABOULBENE. *Taches pigmentaires dans les névrites.* Soc. Méd. des Hôp., juin 1876.

1877. GALEZOWSKI. *Troubles visuels consécutifs à l'intoxication par* CS_2. Rec. d'Opht., p. 124.

1878. DAVIDSON. *Case of poisonning by bisulphite of carbon.* Medic. Times and Gaz., 21 sept., p. 350.

» GALEZOWSKI. *Traité sur l'amblyopie et les amauroses toxiques.*

» PITOIS. *Empoisonnement par* CS_2. Tribune Méd., 2 nov. 1878, p. 557.

1879. POINCARÉ (de Nancy). *Recherches expérimentales sur les effects des vapeurs de* CS_2. Ann. de Physiol.

1880. COMBAULT. *Névrites toxiques.* Arch. de neurologie, I et II.

1883. TAMASSIA. *De l'intoxication suraiguë par le* CS_2*; recherches expérimentales par le Dr.* ARRIGO TAMASSIA, *de Pavie* (analysées par GILLES DE LA TOURETTE. Ann. d'Hygiène, 3e série, 1882, t. VII, p. 292.

1884. BRUCE. *Un cas d'intoxication sulfo-carbonée.* Edimbourg Méd. Journ., vol. XIV, part II, p. 1009.

» SIMON JULES. Revue nouvelle des maladies de l'enfance, 1884.

» SAPELIER. *Le sulfo-carbonisme.* Paris 1884.

1885. METTERSHIP. *Amblyopia and nervous depression resulting, from the vapours of bisulphide of carbon and chloride of sulphur.* Opht. Soc. The Lancet, n. 16.

» DUJARDIN-BAUMEZ. Rapport fait au Conseil de salubrité de la Seine sur les accidents qui peuvent se développer chez les ouvriers qui manipulent le sulfure de carbon.

» BARBÉS. *Pseudo-tabes dû au* CS_2. France Médic., 1885, p. 7.

» BONNET (NOËL). *Troubles nerveux dans l'intoxication par* CS_2. Thèse de Paris.

» BONNET (JOSEPH). *Intoxication par le sulfure de carbon.*

» CHAPELIER. *Intoxication par* CS_2. Thèse de Paris.

1886. BRISSAUD. *Paralysies toxiques.* Thèse d'Agrégation.

» CHANGARNIER (de Marseille). *Deux cas d'intoxication par* CS_2*, observés à la Clinique du Dr. Galezowski.* Rec. d'Opht., p. 189.

» CHARPENTIER. *La lumière et les couleurs.* J.-B. Baillière et fils, édit.

» GAND. *Deux cas d'amblyopie par* CS_2. Bullet. de la Clinique des Quinze Vingts, janv. 1886.

» HIRSCHBERG. *Intoxication par* CS_2. Centralbl. für Augenhreilk, 1886.

» KIENER et ENGEL. *Note sur les altérations d'ordre hématique produites par* CS_2 *sur l'économie.* Note présentée par CHARCOT. Compt.-rend de l'Académ. des Sc., t. CIII, pag. 394.

» MARCUS GUNN. Cas présentée à la Société Of The United King-dom, 1886. British Med. Journal, janv. 1886.

1887. DUBOYS DE LAVIGÉRIE. *Deux cas d'amblyopie par* CS_2. Rec. d'Opht., p. 535.

» DUMONT. *Un cas d'amblyopie par* CS_2. Bull. de la Clinique Nationale des Quinze-Vingts, juin.

1887. ACHARD. Médecine moderne, 1894, n. 1, da pag. 3 a pag. 5.

» DE WECHER et LANDOLT. Traité d'Ophtalmologie, t. III, p. 663.

1889. DEJERINE KLUMPKE (Mme). Thèse de Paris.

» EDGE. The Lancet, 7 dicembre 1889.

» HIRSCHBERG. *Schwefelkohlenvergiftung.* Centralbl. für prakt. Augenkeilke, Ch. XIII. p. 268.

» PIERRE MARIE. *Intoxication par* CS_2. Soc. Méd. des Hôpit., 9 nov. 1889.

» NUEL et LEPLAT. *Amblyopie par* CS_2. Ann. d'Oc., p. 143.

» SANTONAL. *Hystéries toxiques.* Thèse de Paris.

1890. GALLEMAERTS. *Un cas d'amblyopie par* CS_2. Ann. d'Oc., t. CIV, p. 154. (Recueilli dans la service du Dr. COPPEZ).

» ZANOTTI. Bull. de la Société Franç. d'Opht., p. 378.

1891. MUSIUS. Ann. d'Ocul., t. CXIV, p. 127.

» RENDU. *Intoxication par* CS_2. Soc. Méd. des Hôp., 1891.

1892. BONNET. Thèse de Paris.

» PETERSON. *Trois cas de manie aiguë dûe au* CS_2. Boston Med. Journ., 6 oct. 1892.

» RAIMOND. *Leçons sur les maladies nerveuses* (2e série). *Polynévrite d'origine sulfo-carbonnée*, p. 69.

1893. BLOCH. *Polynévrites par le* CS_2. Soc. de Médecine int. de Vienne; rés. in Sém. Méd., 7 juin 1893, p. 28.

» LOP et LACHAUX. *Troubles nerveux dans l'intoxication par* CS_2 Gaz. hebd. de Méd. et de Chir., 22 avril 1893.

1894. LEHMAN. *Experimentelle studien über den Einfluss technisch und hygienisch wichtiger guse und Dämpfe auf den Organismus.* Arch. für Hygien, t. XX, p. 26.

» DE KOSTER. Neurolog. Centralbl., 1er août 1895.

» LANDENHEIMER. *Intoxication par le* CS_2. Neurol. Centralbl. 1er août 1895.

» MENDEL. Soc. Méd. de Berlin, 1895.

» REINER. *Zur Casuistik der Schwefelkolenstoff-Amblyopie.* Wien. Klin. Woch., 52.

1896. ARGETOYNO. *Nevrites.* Thèse de Paris, 1896.
» KALISCHER. *Ueber Schwefelkohlenstoffvergiftung Allg.* Med. Centralbl. z. lahresbe richt, p. 457.
» NUEL. *Altérations de la macula.* Arch. d'Opht., t. XVI, p. 479.
» STADELMANN. Société Méd. de Berlin, 17 juin 1896.
1898. BORSCH. *Un cas d'amblyopie per le CS_2, traité par des injections de sérum.* La Clinique Opht., 10 avril.
» LANDENHEIMER. Rev. Neurol., 1899, p. 773. Travail de Leipzig.
1900. BIRSCH-HIRSCHFELD. *Beiträge zur Kenntniss der Netzhrautganglionzellen*, etc. Graefe's Archiv., t. LI, p. 230.
» CHWEINITZ (DE). *The toxicamblyopias.* System of diseases of the eye, t. IV, p. 818.
» DRUAULT. *Recherches sur la pathogénie de l'amaurose chimique.* Thèse de Paris.
» KOESTER. Archiv. f. Psychiatr., t. XXVIII, 1900, p. 3.
» NUEL. *Rapport sur l'anatomie pathologique des névrites toxiques.* XIII Congrès Internation. de Médec., 3 avril 1900.
» UTHOFF. *Rapport sur les symptômes des névrites toxiques.* Ibid. (*Trois cas d'intoxication par* CS_2).
» VERNIOLLE. Thèse de Toulouse.
» CHAUFFARD. *Polynévrites sulfo-carbonée avec ataxie-abasie.* Bull. Médical, 1900, n. 14, p. 153-155.
1901. MENDEL. Soc. Méd. de Berlin, 15 mai 1901.
» UTHOFF. *Die Beziehunger der allgemein Leiden.* Traité de Graefe's-Soemisch, 2e édit.- Monographie sur CS_2, chap. XXII, 2e parte, p. 45.
1902. HEATCH. Ann. Opht., janvier 1902.
» HIRSCHBERG. Archiv. d'A. De Graefe. Anal. par NUEL, in Arch. d'Opht., p. 648.
» DE LAPERSONNE. *De l'amblyopie toxique.* Progrès Méd., p. 349.
» MARANDON DE MONTYEL. Ann. d'Hyg. publiq., t. III, 1902.
» TAYLOR. *The manufacture of carbon bisulphite.* Jl. S. Chem. ind., 1902, p. 1236 (fig. 5).
1903. HAUPT. Archiv. Intern. de Pharmacodynam et de Thérap., t. XI, p. 156.
» LEWIN et POUCHET. *Traité de toxicologie* (CS_2), p. 404-406.
1904. BROCA (ANDRÉ). *Optique physiologique.* Encyclopédie Franç. d'Opht., t. III, p. 909.
» GOWERS. Medical Ophtalmoscopy, IV édit., p. 266.
» GUILLAIN et COURTELLERMONT. *Polynévrites sulfo-carbonées.* Société de Nourologie de Paris, 4 fév. 1904, in Rev. de Neurologie, 1904, p. 120-123.
» PIGEON. *Du sulfo-carbonisme professionnel.* Thèse de Paris.
» TAYLOR. *Production du CS_2 au four électrique.* Br. Amer., n. 8051501 à 805-502, février 1904.
» VAHYSCH. Sémaine Médicale, 6 avril 1904, p. 113.
1905. AITROFF. *Contribution à l'étude des effets du* CS_2. Thèse de Paris.
» BABINSKI. *Névrites*, in CHARCOT-BOUCHARD: Traité de Médecine, 2e édit., 1905.
» BERGER (EMILE). *Intoxications et maladies oculaires.* Encyclopédie Française d'Opht., t. IV, p. 198.
» MERLIN. *Polynévrites sulfo-carbonées.* Thèse de Paris.
1906. ERNEST-HAMMESON. *Expérimentations sur les animaux au point de vue hématologique sur le* CS_2. Journ. Pharm. Chim., t. XXIII, p. 3.
» LITTEN. *Ophtalmoplégie totale double consécutive à une intoxication par le* CS_2. Soc. de Méd. int. de Berlin, 17 déc. 1906.
» OFFRET. *Trois cas d'intoxication chez des vulcanisateurs.* (Serv. du Dr. POULARD).
1907. GOLESCEANO. *Trois cas de névrite toxique dû à* CS_2. Soc. Franç. d'Opht. Congrès du 6 mai 1907.
» LORTAT-JACOB et SABAREANU. *Névrites périphériques localisées aux membres supérieurs par CS_2 professionnel.* Société Méd. des Hôpitaux, 30 juillet 1907.
» MOUTIER FRANÇOIS. Pratiq. Médico-Chirurg., t. I, p. 817.
» OFFRET (ALFRED). *Essai sur l'amblyopie par* CS_2. Jacques, édit., Paris.
» REUTTER DE ROSEMONT. *Traité de Chimie Médico-Pharmaceutique, art.* CS_2. Doin, Paris 1907.
1907. WURTZ. Traité de GILBERT et CARCOT: *Intoxications*, p. 79-80.

1908. COURTOIS-SUFFIT et LÉVY-SIRUGUE. Traité d'hygiène de CHANTEMESSE et MOSNY. Hygiène Industrielle, p. 500-506.
» DUFOUR et GONIN. *Intoxication du nerf optique par* CS_2. Encyclopédie Franç. d'Opht., t. VII, p. 651.
» FRANCESCO (C.). *Sull'anemia da solfuro di carbonio*. Ann. d'Hygiène experimentale. In Revue d'Hygiène et Police sanitaire, 1908, p. 244.
» KRUDENER (H. V.). *Cécités toxiques (Atoxyl; alcool méthylique;* CS_2*; fougère mâle)*. Zeitschrift für Augenheilkunde, vol. XVI, (livraison supplément).
1909. MONTI (A.). *Il mercurialismo cronico nei lavoranti in cappelli di pelo*. Il Ramazzini, anno III, fasc. 6-7, 1909.
1910. CHEVALLEREAU. *Hygiène oculaire. Art. Caoutchouc*. Encyclopédie Franç. d'Opht., t. IX, p. 556.
» HEIM. *Les intoxications professionnelles par le sulfure de carbon*. Rapport à la Commission d'Hygiène industrielle du Ministère du Travail et déposition devant la Commission parlementaire d'Assurance et de Prévoyance sociales. (Annexes au Rapport fait au nom de la Commission d'Assurance et de Prévoyance sociales, par M. GILBERT LAURENT, député, sur l'extension aux maladies d'origine professionnelle de la loi du 9 avril 1898 sur les accidents du travail). (Annexes au Procès-verbal de la 2e séance de la Chambre des Députés du 23 déc. 1910, n. 644).
1911. DIEULAFOY. Pathologie interne, 16e édit., t. IV, p. 913. Masson et C.ie, édit.
» FANTECHI. *Action of carbon bisulphide on the germinating power of cereals.*
» LEWIN. *Empoisonnement par les produits chimiques*. Conférences de Berlin, 1910, publ. in Revue Scientifique de 1911, 14 janv., p. 33 à 40.
» MACAIGNE. *Précis d'Hygiène*. Baillière et fils, éd., 1911, p. 320.
1912. RATHÉRY. Pathologie interne, t. I, p. 712. (Bibl. du Doctorat GILBERT et FOURNIER).
» HINDS (W. E.). *Carbon bisulphide as an insecticide*. U. S. Depart. of Agricultur, Fermers bull. 145, p. 21.
» TAYLOR. *The manufacture of carbon bisulphite*. Jl. S. Chem. Ind., août 1912, p. 557 (3 fig.).
1913. PROVOST. *Un cas d'intoxication par* CS_2. Société Cliniq. des maladies mentales, 17 fév.
1914. LOUGE (PIERREL). *Traitement du cancer par* CS_2. Marseille Médical, t. LI, n. 2, p. 514, 15 janvier.
» OLLIVE, LE MEIGNEN et AUBINEAU. Traité médico-légal des accidents du trav., p. 42 et suiv. J.-B. Baillière et fils, 1914.
1918. BARTHE. *Toxicologie chimique*. Vigot, éd., pag 55-58.
1919. BOURQUELOT. *Conditions d'hygiène à remplir dans une usine travaillant le caoutchouc*. Ann. d'Hygiène publique, 1919, p. 120-122.
» MOORE. *Manufacture of carbone bisulphit*. Jl. S. Chem. Ind., 1919, p. 179.
1920. BLAIN (I.). *Les mésures à prendre dans la fabrication du* CS_2 *dans les ateliers qui emploient ce corps*. L'Industrie chimique, sept. 1920, p. 311-313.
» TERRIEN. *Deux cas d'amblyopie par* CS_2. Paris Médical, 1er avril 1920.
1921. HEISCH. *Intoxication par le tétrachlorure de carbone dans le dégraissage des cheveux*. Carnet Méd. Franç., avril 1921.
» SABOURAUD. *Traitement de la séborrhée par le* CS_2 *soufré*. Presse Médicale, 14 mai 1921, p. 380-383.
1923. CROUZON. *Les névrites professionnelles*. Le Monde Médical, avril 1923.
1924. JANICOT. *Considérations sur un cas d'intoxication par le sulfure de carbone*. Thèse de Paris, 1924.
» CHARLES MATTEI et JEAN SÉDAN. *Contribution à l'étude de l'intoxication par le sulfure de carbone*. Ann. d'Hygiène, t. II, 1924.
1925. REDAELLI PIERO. *Sull'anatomia patologica dell'avvelenamento cronico da solfuro di carbonio*. Bull. Soc. Medico-Chirurgica di Pavia.

Roma, 1926 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. ASCOLI, dir. e resp.

Anno XXXIII Roma, 1° Agosto 1926 Vol. XXXIII-M (fasc. 8)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI

Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Clinica per le malattie nervose e mentali
della R. Università di Siena

Sulla distrofia miotonica
(Miotonia atrofica).
Contributo clinico ed istologico

per il dott. S. D'Antona, aiuto e direttore incaricato.

Per vario tempo ,i casi nei quali si riscontravano associati manifestazioni miotoniche e fatti di atrofia muscolare furono, nosologicamente, considerati come « forme atipiche » della malattia di Thomsen.

Questo concetto venne, nel 1900, codificato in una memoria di Hoffmann, il quale, in base ad osservazioni proprie e a quelle allora esistenti nella letteratura, concluse ammettendo che in detti casi la malattia di Thomsen rappresentasse il terreno fondamentale, sulla base del quale veniva a svilupparsi, come manifestazione puramente sintomatica, l'atrofia muscolare.

Ma, poco dopo, Rossolimo espresse il parere che queste forme dovessero essere differenziate dal morbo di Thomsen propriamente dette e propose di raggrupparle sotto la denominazione di « miotonia atrofica » ritenendo che si trattasse di forme di transizione fra la miotonia congenita e le distrofie muscolari.

Nel 1909 comparvero i lavori fondamentali di Steinert e di Batten e Gibb, che segnano il vero inizio di un nuovo orientamento nella comprensione di questi quadri morbosi. Mentre ai precedenti autori era parso che le artofie

muscolari dei miotonici sfuggissero, nella loro distribuzione, a una norma qualsiasi, Steinert e Batten e Gibb, indipendentemente l'uno dagli altri, misero in evidenza il fatto che alcuni muscoli e gruppi muscolari erano colpiti con particolare predilezione (muscoli masticatori, muscoli del collo e specialmente lo sterno-cleido-mastoideo, muscoli dell'avambraccio e specialmente il lungo supinatore). Nei casi di Steinert erano atrofici anche i piccoli muscoli delle mani, che invece apparivano risparmiati nei casi di Batten e Gibb. Tanto Steinert quanto Batten e Gibb rilevarono anche che i fatti di miotonia si manifestavano quasi esclusivamente nei movimenti delle mani. Oltre che sui fatti muscolari, Steinert richiamò l'attenzione su alcune altre manifestazioni concomitanti, quali la *calvizie,* contrastante con l'età giovanile dei soggetti, l'*atrofia dei testicoli,* già vista da Fürnrohr, l'*alterazione strumosa della tiroide,* i *disturbi vasomotori.*

Al quadro tracciato da Steinert fu successivamente, tra il 1911 e il 1912, aggiunto un nuovo tratto interessante con la constatazione fatta da Greenfield, Fearnsides, Kennedy e Obendorfer, Hirschfeld, Hoffmann e Curschmann che, cioè, in diversi casi di « miotonia atrofica » esisteva una *cataratta precoce,* la quale colpiva famigliarmente non solo i membri affetti da miotonia, ma anche quelli immuni da altre manifestazioni della malattia.

Steinert, pur mettendo in evidenza che l'insieme dei sintomi da lui rilevati conferivano al quadro clinico una fisionomia propria, non ritenne che i casi dovessero essere staccati dalla malattia di Thomsen, della quale avrebbero rappresentato una modalità di evoluzione. Si trattava, secondo Steinert, « di una distrofia muscolare progressiva da cui vengono colpiti casi di Thomsen genuino ».

Ma più tardi, Hirschfeld, e particolarmente Curschmann, mentre confermavano punto per punto i dati messi in evidenza da Steinert, esprimevano l'opinione che il « tipo Steinert » della miotonia atrofica rappresentasse una forma clinica a sè, la quale con la malattia di Thomsen non aveva di comune che i sintomi miotonici: anzi Curschmann, rilevando che i fatti distrofici, muscolari e generali, erano quelli che dominavano il quadro, ritenne convenisse meglio chiamare la forma « distrofia miotonica »: concetto e denominazione che sono stati in seguito accettati dalla grandissima maggioranza degli autori che si sono occupati dell'argomento.

Senza dilungarmi a riferire le ulteriori osservazioni (per i cui particolari si potranno consultare le memorie di Hauptmann e di Rohrer) ricorderò che dall'insieme delle recenti ricerche appare assodata l'esistenza di una entità nosologica i cui tratti essenziali possono essere così sintetizzati:

La malattia ha carattere ereditario e famigliare. Insorge abitualmente tra i 20 e i 30 anni e colpisce il sesso maschile con notevole prevalenza sul femminile. Ha evoluzione progressiva, ma molto lenta. Clinicamente è caratterizzata da:

1) atrofia muscolare, con i caratteri dell'atrofia miopatica, a localizza-

zione tipica: muscoli della faccia (facies myopathica), della masticazione (temporale), del collo (con predilezione per lo sterno-cleido-mastoideo), dell'avambraccio (con predilezione per il lungo supinatore). I piccoli muscoli delle mani, gli arti inferiori e il tronco sono di solito risparmiati o vengono colpiti tardivamente: negli arti inferiori l'atrofia colpisce prevalentemente i vasti del quadricipite e il gruppo del peroneo. Nei casi avanzati le atrofie risultano generalizzate;

2) disturbi miotonici, che attivamente si manifestano nei movimenti delle mani e tavolta della lingua (disturbi dell'articolazione), ma reattivamente risultano diffusi ad altri gruppi muscolari più o meno numerosi: secondo Curschmann la miotonia può anche mancare (Dystrophia myotonica sine myotonia);

3) calvizie;

4) atrofia dei testicoli, con diminuzione della libido e della potenza (nella donna in qualche caso è stata notata degenerazione cistica dell'ovaio con frigidità); atrofia o degenerazione strumosa della tiroide;

5) cataratta raggiata, a inizio dalla corticale posteriore, con opacità puntiformi sparse sia nella corticale che nel nucleo della lente;

6) disturbi vasomotorii e secretorii (acrocianosi, «dito morto», scialorrea, iperidrosi, ecc.).

È ovvio che non sempre la sindrome si presenta al completo; i sintomi più costanti sono le atrofie muscolari e i fatti miotonici, uno o più degli altri sintomi trovandosi con una certa frequenza mancanti.

Dal punto di vista psichico è stato segnalato che i soggetti sono spesso dei deboli mentali, apatici, fatui, bisbetici, ma non presentano alterazioni vere e proprie delle facoltà intellettuali.

Su alterazioni delle ossa, del sangue, del ricambio trovate da alcuni autori avrò occasione di accennare in seguito.

Mentre, nella letteratura straniera, i casi di distrofia miotonica sono oramai numerosi, nella letteratura italiana a me non è stato dato rintracciare osservazioni che possano essere sicuramente riferite a questa forma morbosa, quale si è venuta delineando in base agli studii più recenti. Mingazzini e Perusini, nel loro lavoro del 1904 sulla sindrome miotonica, ricordano, senza soffermarvicisi in modo particolare, le atrofie muscolari che si trovano associate alla miotonia; Modena e Siccardi pubblicarono nel 1905 un caso di miotonia con atrofia dei muscoli masticatori e paralisi del velo pendulo, ma nel malato non si rintraccia il complesso dei sintomi caratteristici della distrofia miotonica e non risulta chiara la natura delle atrofie muscolari in quanto gli autori segnalano la ipoeccitabilità elettrica, l'esistenza di movimenti fibrillari (che non si trova nella distrofia miotonica) e l'assenza di reazione miotonica nei muscoli atrofici (1).

(1) Anche il caso pubblicato, in lingua tedesca, da Ascenzi è dubbio se possa essere assegnato alla distrofia miotonica. Hauptmann, che giudica il caso di difficile interpre-

Nei primi del corrente anno è capitato sotto la mia osservazione un caso tipico, nel quale ho potuto fare le constatazioni che qui riferisco.

R. Guido, di anni 27, bracciante.

Tanto i nonni paterni che materni sono morti in tarda età per malattie non precisate. Il padre è morto a 64 anni, per cardiopatia. La madre è vivente e sana: ha 62 anni. Essa ha avuto 5 gravidanze tutte giunte a termine; dei figli uno è morto in tenera età, uno a 18 anni per scarlattina, una a 22 anni per polmonite. Oltre il paziente è vivente una sorella di 32 anni, apparentemente sana, coniugata, con 3 figli, di cui due sani, la terza affetta da disturbi nervosi non precisati (sembra trattarsi di una forma di picnolepsia). Non si ha notizia dell'esistenza di cataratta in famiglia. *Della sorella morta a 22 anni sa che, durante la stagione invernale si lamentava di un inspiegabile impaccio nella motilità delle mani.*

Nato da gravidanza e da parto normale, ha avuto latte materno: dentizione, deambulazione e sviluppo del linguaggio in epoca normale. A 18 anni soffrì di scarlattina. Tra i 12 e i 14 anni andò soggetto a prolasso del retto, disturbo che poi scomparve definitivamente. Dall'età di 12 anni ha abusato di vino e di tabacco: nega infezioni veneree. Nel 1918 fu chiamato alle armi: ad una prima visita fu fatto inabile, ma visitato di nuovo dopo tre mesi fu arruolato e inviato al fronte, dove prestò servizio in prima linea per 4 mesi. All'epoca dell'armistizio (novembre 1918) fu colto da dolori reumatoidi diffusi, con modica febbre e senza tumefazioni alle articolazioni. I dolori erano continui, si esacerbavano nei movimenti e non erano accompagnati da perdita di forza. Fu ricoverato in Ospedale per una ventina di giorni e quindi, per due mesi, in un convalescenziario. Si ristabilì completamente e prestò regolarmente servizio fino al termine della ferma. Fu congedato nel 1920 e durante questo anno attese alle ordinarie occupazioni senza avvertire disturbi di sorta.

Nei primi del 1921 cominciò ad avvertire un senso di debolezza agli arti inferiori, i quali si esaurivano rapidamente nel cammino, tanto che egli, ogni breve tratto, specie in salita, era costretto a riposarsi. Fece una cura a base jodica e migliorò di detti disturbi, sì che dopo poco la funzione degli arti inferiori era tornata presso che normale. Ma dopo 3-4 mesi dalle prime manifestazioni, il paziente si accorse di un indebolimento degli arti superiori e più specialmente delle mani: i movimenti fini delle dita li eseguiva normalmente, ma quando doveva compiere qualche movimento faticoso (sollevare dei pesi, stringere gli arnesi di lavoro) allora avvertiva che le mani non lo servivano più bene. L'indebolimento è andato progressivamente accentuandosi: anche i piccoli movimenti delle dita sono diventati stentati e da circa un anno ha dovuto smettere quasi completamente di lavorare. Nei movimenti della spalla e del braccio non avverte disturbi particolari, soltanto nei movimenti di estensione dell'avambraccio sul braccio dice di sentirsi « un po' legato ». Negli arti inferiori attualmente non ha senso di debolezza, ma qualche volta nel camminare avverte una certa difficoltà a sollevare gli arti, per una specie di « incordamento » da cui vengono colpiti gli arti stessi. Circa un anno fa, essendo caduto, nel risollevarsi si accorse che non riusciva se non a fatica a piegare

---

tazione per insufficiente chiarezza di espressione e per contraddizioni del reperto, lo considererebbe un caso di miotonia congenita con sintomi miastenici. Sembra, invece, che alla distrofia miotonica possa assegnarsi il caso presentato da ROASENDA alla Accademia medica di Torino nel 1917 (famigliarità; atrofie muscolari diffuse estese anche al temporale, allo sterno-cleido-mastoideo e al lungo supinatore; fatti miotonici limitati al pugno; ingrossamento della tiroide, ecc.). L'A., però, non identificò la forma, limitandosi a vedere nel caso una conferma della opinione, secondo la quale la malattia di Thomsen rappresenterebbe un sottogruppo della distrofia muscolare progressiva.

il capo in avanti: prima non aveva notato alcun disturbo nei movimenti del collo, ma da quel momento constatò, portandovi l'attenzione, che quando era supino trovava difficoltà a sollevare il capo. Da tre o quattro mesi trova un certo impaccio nella masticazione e nella motilità della lingua. Anche nella faccia avverte qualche cosa di anormale a datare dalla stessa epoca; specialmente nel movimento di chiusura degli occhi. La deglutizione è normale.

All'infuori dei sopraelencati, nessun altro disturbo subbiettivo avverte il paziente. La potenza sessuale sarebbe conservata. Dall'inizio della malattia si manifestò una caduta dei capelli che si è in seguito andata facendo sempre più copiosa.

STATO ATTUALE.

Esame generale. — Individuo di costituzione gracile (figg. 1-2), altezza m. 1,55, peso Kg. 48,200. Colorito della cute bruno-pallido, mucose visibili al-

Fig. 1.

Fig. 2.

quanto cianotiche, specie le labbra; anche le mani sono cianotiche e fredde. Non esistono pigmentazioni anormali. *Calvizie molto accentuata;* i capelli restanti sono radi e sottili. Peli delle ascelle normali, del torace scarsi; nell'avambraccio, al pube e negli arti inferiori lo sviluppo pilifero è piuttosto abbondante. Pannicolo adiposo scarso. Qualche ganglio iperplastico all'inguine. *Tiroide impalpabile.* Catarro bronchiale diffuso, con escreato abbondante: la ricerca del bacillo tub. è riuscita negativa. L'itto cardiaco, debole, si avverte nel V spazio intercostale, 2 cm. all'interno della mammillare: l'aia cardiaca è nei limiti normali. Toni cardiaci puri su tutti i focolai. Polso ritmico, piccolo, piuttosto raro (54-65) ipoteso (75-85 mm. Hg. al Riva-Rocci). Addome espanso, meteorico. Fegato e milza non si palpano. Stomaco alquanto dilatato. *Testicoli piccoli e flaccidi.* Membro normalmente sviluppato.

Diuresi piuttosto abbondante (1800-2000 cmc. nelle 24 h.). L'esame delle urine dà i seguenti risultati:

13 marzo 1925: Quantità: 1810; densità: 1012; reazione: acida.
Cloruri: gr. 10,50 ‰; q. t. gr. 19,005.
Fosfati: gr. 1,,385 ‰; q. t. 2,506.
Solfati: gr. 2,940 ‰; q. t. 5,321.
Urea: gr. 12,60 ‰; q. t. 22,80.
Acido urico: gr. 0,250 ‰; q. t. 0.475.
Creatinina: gr. 0,507 ‰; q. t. 0,925.
Assenza di albumina, glucosio, indacano, pigmenti biliari. Altre tre determinazioni quantitative hanno dato valori poco differenti da quelli riferiti.

Esame del sangue: Emoglobina: 88; globuli rossi: 5,500,000; globuli bianchi: 12,600; linfociti: 48 %; mononucleari: 7 %; neutrofili: 41; eosinofili: 3,5; mastzellen: 0,5.

La linfocitosi è risultata costante in cinque diverse determinazioni.

Reazione di Wassermann negativa sul siero e sul liquor.

Liquor normale (1-2 linfociti per mmc., 0,10 di albumina).

Sistema osseo. — Le ossa appaiono gracili. Mancano diversi denti, specie molari, sia all'arcata superiore che alla inferiore. La volta palatina è di conformazione normale. La colonna vertebrale non presenta deformazioni, solo una discreta accentuazione della lordosi lombare (fig. 2). *L'esame radiografico* del cranio mostra un *ingrandimento dei seni frontali e sfenoidali. La sella turcica* sembra invece *un po' ridotta di ampiezza.* Lo scheletro delle mani mostra lievi fatti di *decalcificazione della corticale* (nelle falangi e nei metacarpi) (1).

SISTEMI NEURO-MUSCOLARE.

Motilità e trofismo muscolare. — Capo e collo. La fisionomia del paziente ha una espressione di stanchezza e di tristezza. Il viso è asimmetrico, essendo la metà sinistra più voluminosa della destra (fig. 3). Le fosse temporali sono profondamente incavate per una *atrofia del muscolo temporale* così marcata che l'osso, alla palpazione, appare come ricoperto dalla cute soltanto: nei movimenti di masticazione si percepisce una debole contrazione dei fasci anteriori del muscolo. Le rughe della fronte e del viso sono spianate, quasi assenti. La rima palpebrale è un po' più ampia che nel normale per un prolasso della palpebra inferiore, la quale, nello sguardo diretto, lascia scoperti un paio di mm. di sclerotica, al di sotto del margine della cornea. Anche la palpebra superiore mostra tendenza alla ptosi. Le labbra sono grosse, carnose, esageratamente arrovesciate all'infuori, specie l'inferiore: si ha un accenno al muso tapiroide. Il movimento di sollevamento del sopracciglio è appena abbozzato: meglio conservato è quello di corrugamento. Il movimento di chiusura degli occhi è lento e insufficiente, restando scoperti un paio di mm. di sclerotica tra i margini delle due palpebre (fig. 3). I movimenti di arricciare il naso e di mostrare i denti sono stentati e meno ampi che nel normale. Nel movimento di mostrare i denti il pellicciaio del collo si contrae energicamente a destra, meno a sinistra. L'orbicolare delle labbra è sufficiente, così pure il quadrato e il triangolare del mento. Ai movimenti mimici il facciale oculare partecipa poco: nel riso, la rima buccale viene stirata trasversalmente e il suo angolo esterno tende piuttosto ad abbassarsi che ad innalzarsi.

In contrapposto al temporale fortemente atrofico, il massetere appare esageratamente voluminoso (ipertrofia compensatoria?), specie a sinistra: a questo fatto è dovuta l'asimetria notata nella fisionomia del malato. I movimenti di apertura e chiusura della mandibola, come pure quelli di lateralità, sono normali: la masticazione è però un po' lenta.

La *lingua* è normalmente adagiata sul pavimento buccale, non presenta segni di atrofia nè movimenti fibrillari. I movimenti della lingua sono lenti

(1) Per la lettura dei radiogrammi mi sono rivolto al prof. SICILIANO di Firenze, che io, anche qui, vivamente ringrazio.

ed impacciati, tendendo la lingua a persistere nelle posizioni raggiunte. *L'impaccio si accentua con la ripetizione dei movimenti;* tanto che ad un certo punto il paziente non è più capace di muovere la lingua e solo dopo una sosta può riprendere il movimento. La voce è di tono basso, di timbro nasale: l'articolazione della parola è poco netta, per una certa tendenza all'abburattamento. Il velo pendulo si solleva normalmente a entrambi i lati. La deglutizione è normale.

Nella motilità oculare si osserva una marcata esauribilità del movimento di convergenza, ma non esistono vere deficienze. La palpebra superiore, pur tendendo alla ptosi, può essere sollevata in modo completo. Le pupille sono simmetriche, di ampiezza regolare. I riflessi sia alla luce che alla convergenza sono presenti, ma torpidi: tanto il movimento di contrazione quanto quello di dilatazione sono lenti.

FIG. 3. *Facies dystrophica* = facies myopathica+atrofia dei temporali e calvizie.
Nel tondo fotografia del malato a 20 anni, prima che si manifestasse la malattia.

Il *collo* è relativamente sottile (cm. 33). Il capo è di solito tenuto alquanto inclinato sulla destra. *Manca il rilievo normale dello sterno-cleido-mastoideo,* il quale muscolo, alla palpazione, risulta fortemente ridotto di volume. Solo nei movimenti di rotazione laterale estrema impressi passivamente al capo si vede disegnarsi il rilievo del muscolo sotto forma di una corda sottile. Anche il cucullare appare leggermente atrofico, specie a destra. Il cucullare sinistro, nel tratto in cui decorre al disopra della fossa sopraspinosa, presenta un *ingrossamento ovoide,* lungo circa 3 cm. e largo 2, di consistenza maggiore del resto del muscolo, quasi cartilaginea. I movimenti del collo presentano una lieve limitazione in tutti i sensi, ma specialmente deficiente è il movimento di flessione in avanti: se il paziente arrovescia il capo all'indietro, non riesce poi a riportarlo sulla verticale. Caratteristico è il fatto che nel passare dalla posizione eretta alla sdraiata o viceversa, il paziente ha bisogno di sostenersi il capo con una o con entrambe le mani, per impedirgli di arrovesciarsi bruscamente all'indietro nel primo caso, per consentirgli di seguire il movimento del tronco in avanti nel secondo.

Cinto scapolare e arti superiori. — La fossa sopra-spinosa appare un pò più scavata che normalmente, specie a destra; le masse muscolari che occupano la fossa sottospinosa e lo spazio interscapolare non presentano anormalità di aspetto. Leggermente atrofici sono i fasci sternali del gran pettorale,

non quelli clavicolari. Il deltoide è ben sviluppato. Marcatamente atrofico è il vasto esterno del tricipite brachiale: anche il vasto interno e il capo lungo di questo muscolo sono atrofici, ma soltanto nel loro terzo inferiore in prossimità della inserzione tendinea. Molto ben marcato è il rilievo del bicipite. Il braccio sinistro misura cm. 21 1/2, il destro cm. 23. Nell'avambraccio, ad entrambi i lati, *manca completamente il rilievo del lungo supinatore* che non si mette in evidenza neanche facendo flettere, contro resistenza, l'avambraccio sul braccio: alla palpazione il muscolo risulta estremamente ridotto di volume. Atrofici in grado minore sono i muscoli della regione flessoria, specie quelli che appartengono alla massa epitrocleare. Ad entrambi i lati il grande palmare presenta, tra il terzo medio e il terzo superiore, un *ingrossamento fusiforme,* lungo circa 5 cm., con caratteri identici a quelli dell'ingrossamento notato nel cucullare sinistro. I muscoli della regione estensoria dell'avambraccio hanno aspetto normale. L'avambraccio sinistro ha la circonferenza massima di cm. 20, quello destro di cm. 21. Con la sottigliezza dell'avambraccio fa contrasto l'aspetto voluminoso delle mani, la cui muscolatura è bene sviluppata: specie l'eminenza tenar fa un rilievo molto marcato. Le dita appaiono inserite alquanto obliquamente verso l'esterno sui rispettivi metacarpi e sono di solito tenute in semiflessione.

I movimenti di elevazione del moncone della spalla; di elevazione, di abduzione e adduzione, di rotazione interna ed esterna del braccio; di flessione ed estensione, pronazione e supinazione dell'avambraccio si compiono con speditezza e sufficiente energia. I movimenti del polso sono lenti e alquanto limitati in tutti i sensi. Ancor più disturbati sono i movimenti delle mani. Il disturbo consiste in una *difficoltà a decontrare i muscoli* una volta che questi hanno impresso alla mano un determinato atteggiamento. Il fatto si osserva specialmente nei movimenti di formare il pugno o di imprimere alle dita l'atteggiamento della « mano ostetrica ». Il paziente esegue, con una certa lentezza, ma in maniera idonea, questi movimenti, ma allorchè si tratta di decontrarre i muscoli si manifesta in questi una persistenza della contrazione la quale impedisce di modificare rapidamente l'atteggiamento. Come nella lingua, anche nelle mani il *disturbo si accentua con la ripetizione*: il movimento diviene sempre più stentato a mano a mano che viene ripetuto e dopo 5-6 contrazioni resta quasi abolito. Solo dopo una sosta di alcuni secondi, il paziente è in grado di riprenderlo. Il disturbo della motilità delle mani rende laboriosi i movimenti per spogliarsi, vestirsi, mangiare, ecc. Nelle mani esiste una diminuzione di forza che non è evidente negli altri segmenti dell'arto superiore. La forza dinomometrica è di Kg. 12 a destra, Kg. 8 a sinistra.

Tronco. — Il gran dentato e i muscoli della regione posteriore del dorso non presentano modificazioni di aspetto. L'addome è espanso, voluminoso come quello dei miopatici. I muscoli dell'addome risultano, alla palpazione, molto assottigliati. L'assottigliamento è specialmente accentuato nei quadranti superiori: quando lo stomaco è disteso, si ha l'impressione che esso si trovi immediatamente sotto la cute. Messo supino al suolo e invitato a passare alla stazione eretta, il paziente non riesce a flettere direttamente in avanti il tronco: per sollevarsi da terra il malato deve iniziare il movimento girandosi su di un fianco: il resto del movimento viene compiuto abbastanza speditamente, anche senza aiuto degli arti superiori.

Cinto pelvico e arti inferiori. — Le masse glutee e la musculatura degli arti inferiori appaiono nel loro complesso in buone condizioni. Si nota soltanto una lieve atrofia bilaterale del vasto interno del quadricipite; anche la regione antero-laterale della gamba appare un po' spianata. La motilità segmentaria degli arti inferiori non presenta limitazioni nè disturbi miotonici. L'equilibrio statico e cinetico è buono, tanto ad occhi aperti che ad occhi chiusi, tanto sui due piedi che su di un piede solo. L'andatura, pur non presentando disturbi definiti, appare un po' lenta ed impacciata.

Riflessi e tono muscolare. — I riflessi cutanei, plantare, cremasterico, addominale sono tutti presenti, piuttosto vivaci, simmetrici. I *riflessi tendinei* hanno un comportamento variabile a seconda delle condizioni nelle quali viene praticato l'esame. Esaminando il malato dopo che è stato qualche tempo a letto o in ambiente ben riscaldato, non si riesce a provocare in maniera evidente alcuno dei riflessi tendinei. Facendo invece la ricerca quando li malato è stato esposto alla temperatura ambiente (all'epoca degli esami si era nella stagione invernale) si nota la comparsa più o meno evidente dei riflessi tendinei. In queste condizioni si provoca un riflesso scapolare debole bilateralmente; riflesso tricipitale evidente a sinistra, non chiaro a destra; riflessi radio- e cubito-pronatore vivaci simmetrici; al riflesso radio-flessore risponde vivacemente il bicipite, non il lungo supinatore. I riflessi patellare, achilleo e medio-plantare risultano presenti, simmetrici.

Ai movimenti passivi, il tono muscolare non presenta modificazioni evidenti: non si suscitano spasmi. Alla palpazione, alcune masse muscolari (deltoide, bicipite, eminenza tenar, polpacci) presentano una consistenza un po' maggiore del normale.

Disturbi miotonici. — Come risulta dall'esame della motilità, fenomeni di miotonia attiva si osservano chiaramente solo nei movimenti della lingua e delle mani, con la particolarità che il disturbo motore si accentua con la ripetizione. L'applicazione del laccio di Esmarck non attenua i fatti di miotonia attiva, almeno per il periodo durante il quale il paziente tollera l'applicazione del laccio (10-12 minuti).

Molto più estesi, anzi generalizzati a tutta la musculatura, da quella del cranio a quella dei piedi, risultano i fatti di miotonia reattiva, meccanica e specialmente elettrica. Stimolando, con la percussione o col pizzicamento i muscoli si nota, nel punto stimolato, la formazione di un ventre più o meno accentuato e contemporaneamente il muscolo entra in uno stato di lenta contrazione che ancor più lentamente si rilascia; il fenomeno è specialmente accentuato nella lingua, nei muscoli della regione dorsale dell'avambraccio e nei piccoli muscoli delle mani: con una serie di percosse portate sull'eminenza tenar a distanza di un paio di secondi l'una dall'altra, si riesce ad imprimere al pollice un atteggiamento di opposizione completa, che si mantiene per 8-10 secondi; ma anche nel resto della musculatura, compresa quella del tronco e degli arti inferiori, si mette in evidenza, in maniera più o meno spiccata, l'aumento della eccitabilità meccanica dei muscoli e la lentezza della decontrazione. Nei muscoli atrofici la miotonia meccanica è meno evidente che nei muscoli non atrofici.

L'esame elettrico, esteso a tutti i muscoli accessibili, ha dato i risultati che qui per brevità riassumo:

L'eccitabilità faradica diretta è generalmente alquanto diminuita: la contrazione minima si ottiene ad una distanza dei rocchetti che va da un massimo di mm. 100 per la lingua e mm. 85 per il bicipite brachiale, ad un minimo di mm. 52 per il primo radiale. *La diminuzione della eccitabilità faradica non è proporzionata allo stato trofico dei muscoli*: prendendo, ad es., i muscoli più fortemente atrofici, la contrazione minima si ha per il temporale a 60 mm., per lo sterno-cleido-mastoideo a 80 mm. a destra, a 75 mm. a sinistra, per il lungo supinatore a mm. 65, tutte distanze superiori alla distanza minima necessaria per ottenere la contrazione di un muscolo apparentemente ben nutrito come il primo radiale. La forma della contrazione non presenta anomalie finchè si resta in prossimità della soglia di eccitazione: ma superando di qualche poco questa, compare evidente una durata postuma della contrazione che si prolunga per 8-10 secondi dopo allontanato lo stimolo. Il fenomeno è accentuatissimo alla lingua, al massetere, allo sterno-cleido-mastoideo, ai piccoli muscoli delle mani e a tutti i muscoli dell'avambraccio, ma si constata anche nel resto della musculatura, compresi i muscoli dell'addome e i piccoli muscoli dei piedi.

L'eccitabilità galvanica diretta si mantiene, quanto alla soglia, nei limiti delle variazioni normali, anche per i muscoli più chiaramente atrofici. Ad es., per il bicipite, non atrofico, si C. Ch. Ca = M. A. 1 — C. Ch. An. = M. A. 2. Per il lungo supinatore C. Ch. Ca. = M. A. 1,8 — C. Ch. An. = M. A. 3,2. In tutti i muscoli, la contrazione di chiusura di catode è risultata maggiore di contrazione di chiusura di anode. Anche la qualità della contrazione è risultata normale, tanto per i muscoli atrofici che per i non atrofici, finchè si tratta delle contrazioni minime. Ma appena si supera la soglia di eccitamento di qualche frazione di M. A., la contrazione acquista carattere tetanico e persiste dopo allontanato lo stimolo. La precocità del tetano impedisce di constatare il modo di comportarsi delle contrazioni di apertura. All'applicazione stabile della corrente galvanica, a mano a mano che la resistenza diminuisce, si nota che il muscolo entra in uno stato di lenta e progressiva contrazione, che persiste dopo interrotto il passaggio della corrente. Non si osservano ondeggiamenti muscolari neanche con correnti di 20-25 M. A. per 4-5 minuti.

L'applicazione del laccio di Esmarck attenua molto, ma non sopprime, la reazione miotonica, sia meccanica che elettrica,

Le contrazioni ottenute con la *scintilla elettrostatica* hanno carattere *normale,* anche nei muscoli più spiccatamente miotonici, come quelli dell'eminenza tenar.

L'esame della eccitabilità elettrica dei tronchi nervosi dà i seguenti risultati:

Facciale:	Corrente faradica:	distanza dei rocchetti	Mm.	70.
	Corrente galvanica:	C. Ch. Ca. . .	M. A.	1,2
		C. Ch. An. . .	» »	2,0
		C. A. An. . .	» »	2,3
		C. A. Ca. . .	» »	—

A 3 M. A. si ha Te, alla Ch. Ca., senza che sia possibile constatare contrazione di apertura.

Ulnare .	Corrente faradica:	distanza dei rocchetti	mm.	75.
	Corrente galvanica:	C. Ch. Ca. . .	M. A.	1,1
		C. Ch. An. . .	» »	1,2
		C. A. An. . .	» »	3,0
		C. A. Ca. . .	» »	—

A 3 M. A. Te. Ch. Ca.

Mediano:	Corrente faradica:	distanza dei rocchetti	mm.	82.
	Corrente galvanica:	C. Ch. Ca. . .	M. A.	1,1
		C. Ch. An. . .	» »	5,0
		C. A. An. . .	» »	3,0
		C. A. Ca. . .	» »	—

A 4 M. A. Te. Ch. Ca.

Radiale .	Corrente faradica:	rocchetti a	mm.	85.
	Corrente galvanica:	C. Ch. Ca. . .	M. A.	3,0
		C. Ch. An. . .	» »	12,0
		C. A. An. . .	» »	5,0
		C. A. Ca. . .	» »	—

A 10 M. A. Te. Ch. Ca.

Crurale .	Corrente faradica:	rocchetti a	mm.	71.
	Corrente galvanica:	C. Ch. Ca. . .	M. A.	2,0
		C. Ch. An. . .	» »	12,0
		C. A. An. .	» »	—
		C. A. Ca. . .	» »	—

Con la massima intensità tollerata (20 M. A.) non si ottengono contrazioni di apertura, nè si osservano fenomeni tetanici.

Peroneo .	Corrente faradica:	rocchetti a	mm.	65.
	Corrente galvanica:	C. Ch. Ca. . .	M. A.	2,0
		C. Ch. An. . .	» »	12,2
		C. A. An. . .	» »	6,0
		C. A. Ca. . .	» »	—

Con la massima intensità di corrente adoperata (20 M. A.) non si ottiene contrazione di A. Ca. nè si osserva Te.

Riassumendo i risultati per i nervi, si ha diminuzione generale della eccitabilità faradica, precocità di Te. Ch. Ca. per tutti i nervi tranne che per il crurale, ipereccitabilità alla A. An. per il radiale, il mediano e il peroneo. I fatti miotonici risultano presenti anche alla eccitazione dei tronchi, ma sono meno accentuati che alla eccitazione diretta dei muscoli.

Non esistono fatti di ipereccitabilità meccanica dei tronchi nervosi: manca in particolare il Chowsteck.

Sensibilità. — La sensibilità generale non presenta disturbi di sorta in alcuna delle varie sue forme. Anche l'olfatto, il gusto e l'udito risultano normali. L'esame delle funzioni visive e dei mezzi diottrici dà i seguenti risultati:

O. D. — V = 5/5 con — 0,75 a 125°. Opacità puntiforme infero-interna equatoriale del cristallino.

O. S. — V = 5/5 con 0,50 a 90°. Opacità lineare infero-interna del cristallino.

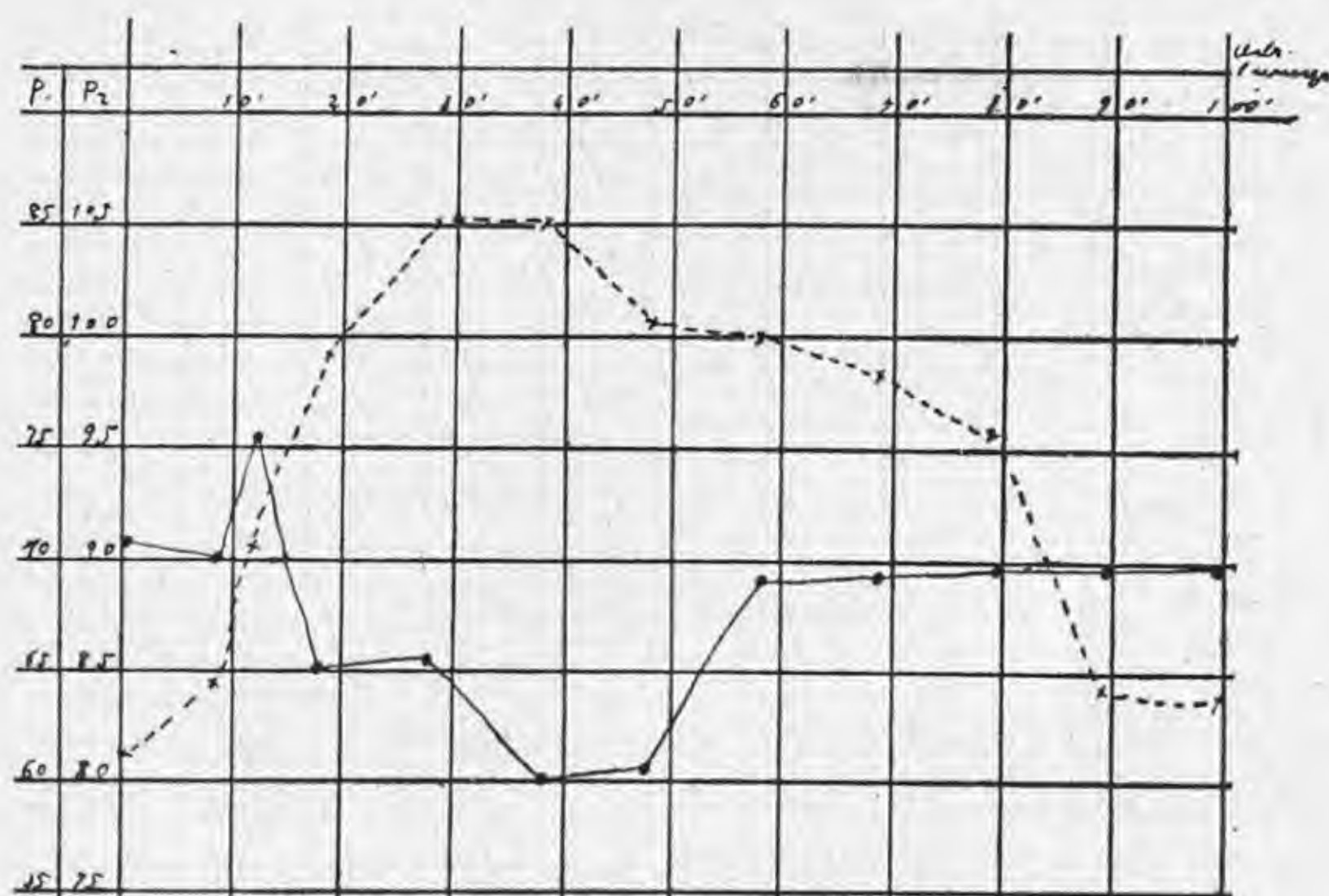



FIG. 4. Adrenalina 0,001
Pr. = pressione — —+ — —+.
P = polso ——.

O. O.: tenuissimi corpi mobili nel vitreo, fondo normale, campo visivo normale, assenza di scotoma centrale per il rosso.

Sistema neuro-vegetativo. — Ai fatti già notati nell'esame generale (cianosi delle mucose e delle mani, bradicardia, ipotensione, atrofia della tiroide e dei testicoli, calvizie, linfocitosi, tendenza alla poliuria, ecc.) aggiungo questi altri particolari.

I riflessi vaso-motori sono torpidi e fugaci. Pronto e persistente è il riflesso pilomotore. Esiste scialorrea e tendenza alla lacrimazione. Le mani e i piedi sono spesso sudaticci. Il riflesso oculo-cardiaco, presente (si ha una diminuzione di 8-10 battute).

Le prove farmacodinamiche con l'adrenalina, l'atropina e la pilocarpina (tre prove per ciascuna sostanza, eseguite alle 8 del mattino, circa 2 ore dopo una colazione consistente in 100 gr. di caffè con latte e 50 gr. di pane) hanno dato i seguenti risultati:

L'adrenalina (Parke e Davis 0,001 sottocute alla regione glutea) esercita un'*azione dissociata* sulla pressione e sul polso (grafico fig. 4). La prima sale, entro 30', da 82 a 105 mm. Hg., per poi ridiscendere lentamente, entro 60' a 84 mm. Hg.; il secondo, dopo un fugace aumento da 72 a 76 tra gli 8' e i 12', discende a 60 in capo a 38', risalendo a 69 dopo altri 20'. Nelle urine, in una sola delle prove si notò la comparsa di tracce di glucosio 6 ore dopo l'iniezione. La quantità delle urine, dalla media di circa due litri, salì nelle 24 ore successive alle iniezioni a 2400-2500. Nessuna sensazione subbiettiva.

L'*atropina* (solfato) alla dose di 0,0005 esplica un'azione leggermente eccitante, determinando una diminuzione di polso da 58 a 52: anche la pressione si abbassa da 82 a 75 mm. Hg. (fig. 5); alla dose di 0,001, il polso, dopo una diminuzione da 62 a 56 nei primi 16', sale lentamente fino a 76 in capo a 48', e poi ridiscende fino a 71 in capo a 88'. La scialorrea abituale non viene influenzata.

Nessuna sensazione subbiettiva.

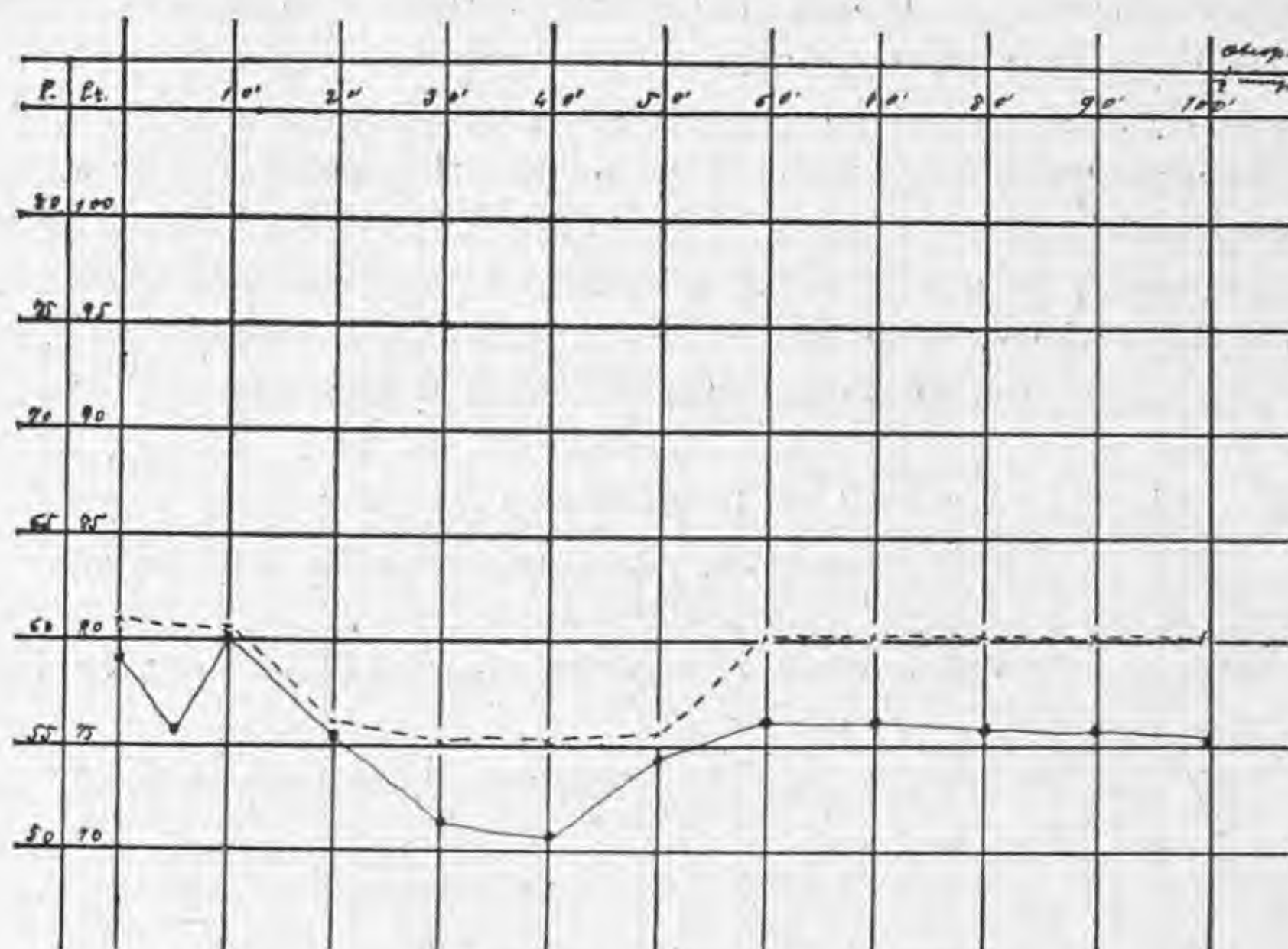



Fig. 5. Atropina 0,0005.
Indicazioni come fig. 4.

La *pilocarpina* (cloridrato, 0,01) determina un sudore profuso che si manifesta dopo 5' nell'area di calvizie e sulla cute dell'addome, per diffondersi dopo 20' a tutta la superficie cutanea. La sudorazione comincia a diminuire

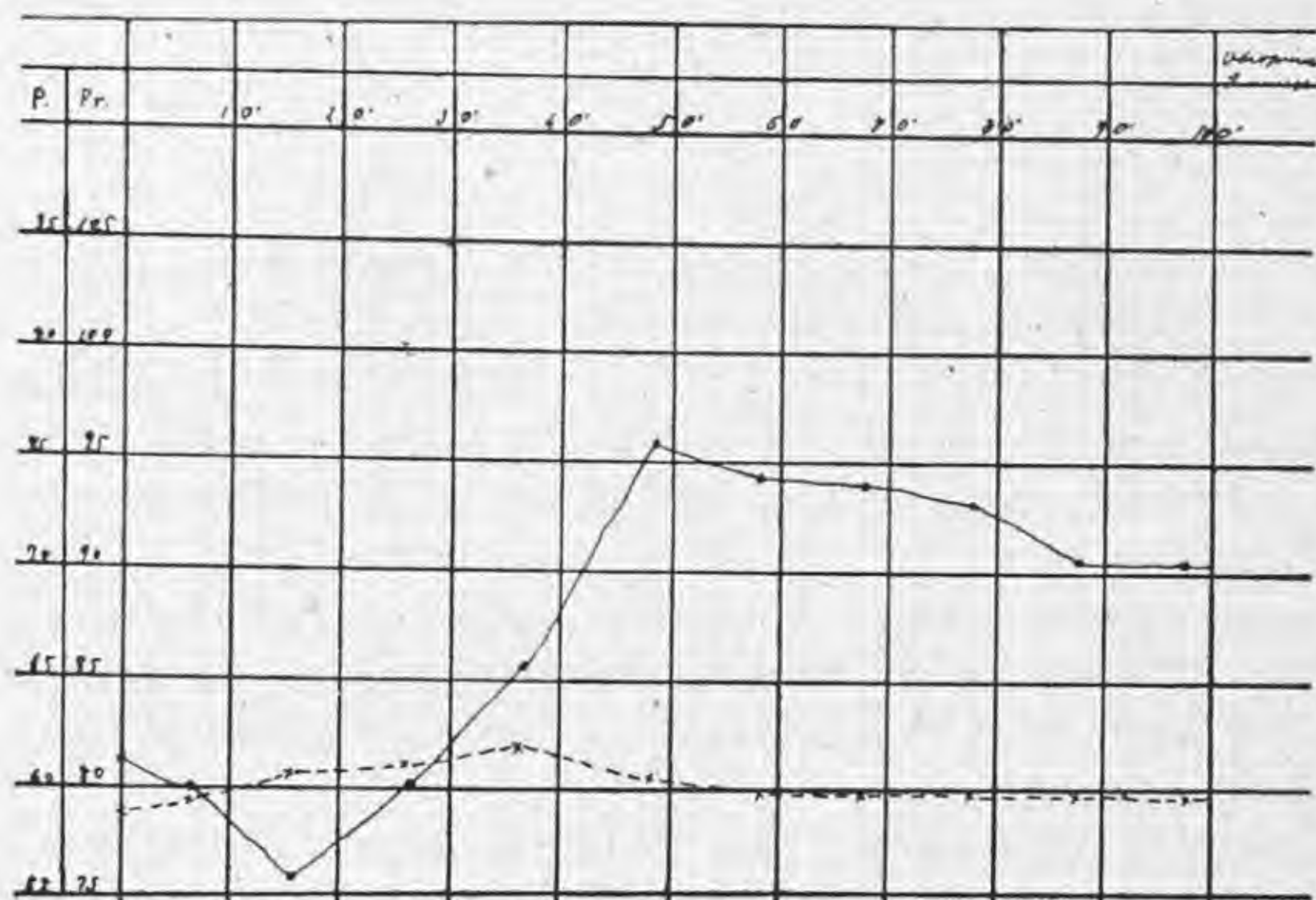



Fig. 6. Atropina 0,001
Indicazioni come fig. 4.

dopo 40' e scompare dopo 70'. Nello stesso periodo, scialorrea intensa, che si mantiene più copiosa del solito nelle 24 ore successive. Durante il periodo di sudore il paziente ha intensa sensazione di calore. Sotto l'azione della pilocarpina il polso, entro i primi 20' aumenta da 61 a 86 (fig. 7).

Durante o dopo le varie prove farmacodinamiche non si è osservata alcuna modificazione, nè in un senso nè nell'altro, nei fatti miotonici, sia attivi che reattivi.

Stato mentale. — Il paziente non presenta alcuna grossolana alterazione delle facoltà intellettuali. Intelligenza modesta; scarsa iniziativa, fatuità, tendenza all'umor gaio.

ESAME ISTOLOGICO DI FRAMMENTI MUSCOLARI.

Furono escissi per biopsia due frammenti del muscolo grande palmare di sinistra, uno in corrispondenza del punto in cui il ventre muscolare appariva ingrossato e indurito, l'altro nella porzione vicina di aspetto atrofico.

Nel frammento escisso dal tratto ingrossato, le fibre muscolari hanno per la massima parte un diametro superiore al normale (Tav. fig. 1), aggirantesi in media intorno ai 100 μ; qua e là si incontra qualche fibra nettamente ipertrofica (diametro fino a 165 μ) accanto a qualche altra di calibro inferiore al normale. Queste prevalgono assolutamente nel tratto atrofico: le più sottili che io ho trovato misuravano 20 μ. Tanto nelle fibre atrofiche che in quelle iper-

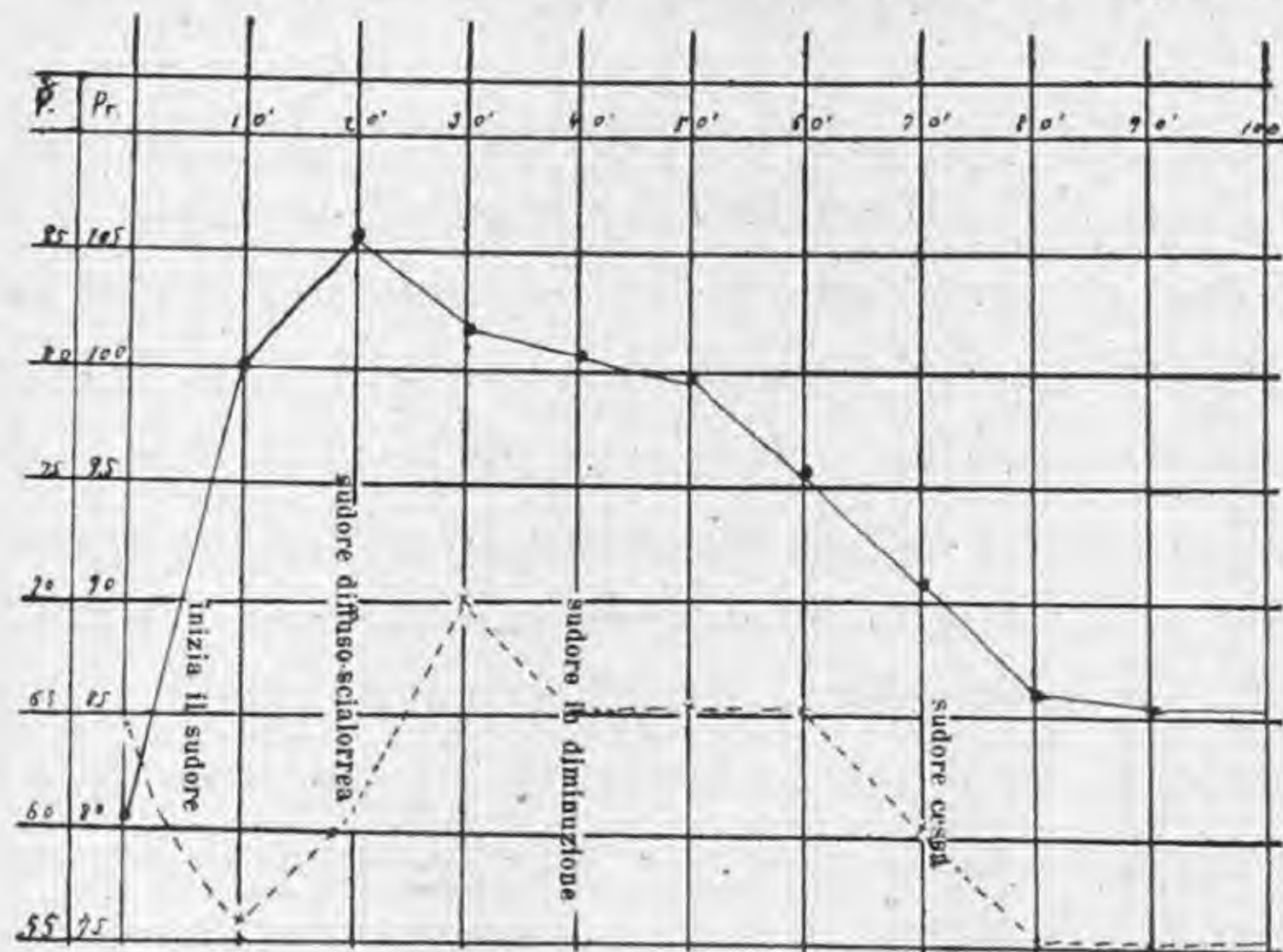



FIG. 7. Pilocarpina 0,01.
Indicazioni come fig. 4.

trofiche i nuclei del sarcolema sono aumentati: nelle fibre atrofiche, l'aumento dei nuclei, oltre che nel sarcolema, si constata anche più cospicuo nell'interno della fibra (Tav. figg. 1 e 2): i nuclei si dispongono in catene continue, spesso di notevole lunghezza, più di rado in piccoli cumoli. I nuclei hanno forma ovale, più spesso allungata a bastoncello, talora sono ricchi di cromatina, picnotici, tal'altra sono pallidi, con minute granulazioni. Le fibre atrofiche con proliferazione dei nuclei interni hanno una certa diffusa affinità per i colori basici, per cui spiccano sulle altre per un colorito più oscuro (fig. 1). Con il metodo di Bielschowski, che mette in evidenza in maniera eccellente la striatura trasversale, questa, a piccoli ingrandimenti, sembra conservata, anche in fibre manifestamente alterate (fig. 2); ma ad ingrandimenti maggiori (fig. 3), si scorge come i dischi scuri delle fibre atrofiche siano ispessiti, disordinati nella loro disposizione, spesso divisi in frammenti; in alcuni tratti il disegno della striatura trasversale non è più riconoscibile e la fibra prende un colorito bruno diffuso. Anche nelle fibre apparentemente normali, si nota frequentemente che il disco scuro non ha spessore uniforme (fig. 3) ma presenta accanto a tratti sottili altri più o meno ingrossati: molto frequenti sono le immagini delle così dette « Noniusperioden ». Nelle fibre ipertrofiche. ancor più che nelle atrofiche, si nota una marcata accentuazione della striatura longitudinale: nelle sezioni trasversali le miofibrille si presentano dissociate, con aumento della sostanza muscolare indifferenziata. In numerose fibre si constata l'esistenza di fessure e di minuti vacuoli, che nelle sezioni trasversali alterano la normale disposizione dei campi di Cohnheim. Nè con l'acido osmico, nè con

il sudan, il rosso scarlatto e l'azzurro di Nilo si è constatata l'esistenza di grassi o lipoidi in seno alle fibre muscolari.

Nel tessuto interstiziale non si notano alterazioni significative: forse, l'intreccio delle fibre precollagene (reticolari) che avvolgono le singole fibre muscolari è un pò più denso e grossolano che nel normale.

In alcune delle fibre più voluminose ho trovato un aspetto particolare, consistente nel fatto che la parte periferica della fibra appare omogeneizzata e avvolge come un anello un nucleo centrale costituito da un gomitolo di miofibrille a striatura molto marcata. Nonostante i numerosi preparati fatti non ho trovato questo reperto che in 5-6 fibre e non posso escludere che non si tratti di un artefatto dovuto alla biopsia.

Il malato restò ricoverato in clinica per oltre due mesi, durante i quali fu sottoposto a cure ricostituenti generali, a base arsenicale, e ad un trattamento opoterapico con preparati di tiroide e di testicolo. Si ottenne un certo aumento di peso, ma nessun miglioramento per il resto.

Il caso presenta in maniera così completa e caratteristica il quadro della distrofia miotonica, che una discussione diagnostica appare del tutto superflua. Ritengo più utile passare senz'altro ad esaminarne le particolarità.

Dalle notizie anamnestiche fornite dal malato non è emerso alcun dato positivo che permetta di arguire l'esistenza della malattia, anche nella forma rudimentale della cataratta, nelle generazioni precedenti: sembrava pure, dalle prime indagini anamnestiche, che mancasse egualmente il carattere famigliare, e solo dopo ripetuti e circostanziati interrogatorii riuscii a sapere che la sorella morta a 22 anni, si lamentava, durante la stagione invernale, di un inspiegabile impaccio nella motilità delle mani che apparivano maldestre nell'uso degli arnesi domestici: il disturbo è così caratteristico che io non ho dubbi sull'esistenza della malattia in questo membro della famiglia. Si noti anche che ben tre dei quattro germani del paziente sono morti in età giovanile: anche questo fatto non è senza significato, in quanto Fleischer ha fatto rilevare l'alta mortalità nelle famiglie dei distrofici miotonici. L'unica sorella vivente, che io ho potuto esaminare, non presenta nulla di interessante dal nostro punto di vista, tranne una opacità puntiforme nella corticale del cristallino di sinistra.

La difficoltà che ho trovato nel mio caso ad avere dal malato notizie intorno ai propri famigliari, mi fa ritenere pienamente giustificate le riserve avanzate da Hauptmann, Fleischer, Adie e Greenfield circa il valore della statistica di Rohrer, il quale su 82 casi ne trova 23 famigliari e 59 non famigliari: è da ritenere che non pochi dei casi considerati *sporadici* siano potuti apparir tali per incompletezza delle notizie fornite dai malati, i quali, di solito, sono di modesta levatura intellettuale.

Le accurate ricerche di Fleischer su 38 casi, i cui ascendenti sono stati seguiti attraverso varie generazioni, hanno dimostrato chiaramente il carattere ereditario-famigliare della malattia, le cui manifestazioni nelle generazioni precedenti sono spesso limitate alla semplice cataratta.

Momenti etiologici determinati con i quali mettere in rapporto l'esordio della malattia, nel mio caso non esistono: nell'anamnesi recente è fatta men-

sione di un'affezione febbrile reumatoide, analoga a quelle che sono state viste con una certa frequenza precedere l'inizio della malattia (Hoffmann, Rossolimo. Steinert, Batten e Gibb, Curschmann, Rohrer, Adie e Greenfield, ecc.), ma essa era ormai trascorsa da un paio di anni e il paziente aveva nel frattempo goduto pieno benessere. Anche nel mio caso, come in moltissimi altri, la malattia si manifestò poco dopo terminato il servizio militare: si tratta, con ogni verosimiglianza, di una pura coincidenza dovuta al fatto che l'epoca di insorgenza della malattia cade abitualmente tra i 20 e i 30 anni; ma non è da escludere che lo strapazzo fisico che va congiunto alla vita militare non possa rappresentare una causa che favorisca lo sviluppo della malattia: probabilmente lo stesso rapporto si può presumere per le infezioni e per i traumi (Tetzner, Curschmann ed altri) che talvolta stanno agli inizii della malattia.

La sintomatologia presentata dal caso, pur rispondendo nei tratti essenziali a quella classica, offre alcune particolarità sulle quali credo richiamare l'attenzione.

È innanzi tutto da rilevare che i disturbi miotonici si presentano con una diffusione raramente riscontrata in casi consimili. Come notai nelle premesse, i fenomeni di miotonia attiva sono generalmente limitati ad alcuni gruppi muscolari (lingua e mani) e la miotonia reattiva, pur essendo più diffusa della attiva, è anch'essa circoscritta, di solito alla muscolatura della faccia e degli arti superiori. Nel mio caso invece, la miotonia reattiva (meccanica ed elettrica) appare come una condizione generalizzata a tutta la muscolatura accessibile alla esplorazione: e nella motilità volontaria, i disturbi miotonici si manifestavano bensì con la massima chiarezza nei movimenti della lingua e delle mani, ma anche nel resto della motilità si notava una mancanza di scioltezza, una tal qual goffaggine, che, senza rivestire il carattere di un disturbo definito, tradiva uno stato anormale della muscolatura volontaria. Del resto il malato stesso si lamentava di un senso di *legatura* generalizzato, che gli difficoltava i movimenti.

Questo caso non potrebbe certo essere adotto a sostegno delle vedute di Curschmann, il quale, prima sulla scorta di dati anamnestici, poi in base ad osservazioni dirette, ha sostenuto che la miotonia può mancare completamente in casi di distrofia miotonica, che resterebbe tale anche *sine myotonia*. Fearnsides, Rohrer, Niekau, Harvier Foix e Cathala hanno pubblicato casi che confermerebbero questa opinione di Curschmann. Ma, come osservano Adie e Greenfield, il trovare assenti al *momento dell'esame* i fatti miotonici non autorizza a ritenere che essi siano mancati durante tutto il corso della malattia. D'altra parte è ormai chiaramente risultato che le manifestazioni miotoniche, come quelle atrofiche, vanno soggette a variazioni individuali, sia come estensione che come intensità, e talvolta possono essere presenti solo allo stato rudimentale, sì da sfuggire ad un esame non sufficientemente accurato. Per esempio, nel caso citato di Niekau, questo autore dice di non aver-

trovato manifestazioni miotoniche: ora, tanto Slauck che, prima di Niekau, aveva esaminato lo stesso caso insieme ad Hoffmann, quanto Scharnke e Full, che lo esaminarono, dopo, trovarono in esso chiare, se non accentuate manifestazioni miotoniche (1). Quindi, allo stato attuale a me sembra che la miotonia debba essere considerata come un sintomo fondamentale, in assenza del quale la diagnosi deve apparire dubbia (2).

Oltre la grande diffusione, un'altra particolarità dei disturbi miotonici presentati dal nostro caso consiste nel fatto che la ripetizione dei movimenti, in luogo di determinare, come di regola, un'attenuazione del disturbo, causava un progressivo rallentamento, fino alla estinzione dei movimenti stessi. Un comportamento analogo è segnalato nel caso di Scharnke e Full, i quali parlano di « miotonia paradossa ». Ma nel nostro infermo a me è parso che il peggiorar dei movimenti in seguito alla ripetizione dipendesse non tanto da un paradosso esagerarsi della difficoltà della decontrazione, quanto da un progressivo esaurirsi della energia di contrazione: interpreterei quindi il fenomeno come effetto di una componente miastenica che viene a complicare il disturbo miotonico. Ricordo a tal proposito che la manifestazione iniziale della malattia consistette in una facile esauribilità degli arti inferiori, per cui il paziente era costretto a riposarsi ogni breve tratto. Fenomeni tipicamente miastenici sono stati, del resto, non di rado constatati nella distrofia miotonica, come anche fenomeni di tetania (Segno di Chowsteck, spasmi tetanoidi). Nel nostro caso il Chowsteck mancava, ma nel mediano, nel radiale e nel popliteo esisteva una ipereccitabilità all'apertura dell'anode, nella quale si può riconoscere un indizio di tetania.

Anche le atrofie muscolari, pur corrispondendo al tipo classico facio-cervico-antibrachiale, presentano nella loro distribuzione qualche particolare non frequente. Ricordo, a tale riguardo, la partecipazione in forma dissociata del tricipite brachiale, come nel caso di Thomas e Cellier, e, specialmente la notevole compromissione dei muscoli dell'addome, alla quale è da attribuire, in gran parte, la difficoltà dei movimenti del tronco e la estroflessione della parete dell'addome, che aveva tutto l'aspetto dell'addome miopatico. Anche nel caso studiato da Niekau e da Scharnke e Full e in qualche altro si parla di flaccidità e cedevolezza dell'addome, ma di solito sui muscoli addominali è stata portata scarsa attenzione, forse perchè le loro alterazioni trofiche non sono di quelle che danno più facilmente nell'occhio. Nel mio caso, che non

(1) Questo caso Na., nei suoi successivi peregrinaggi attraverso le cliniche tedesche, si rivela sempre più interessante. Nel 1924 è stato esaminato anche da TRÖMNER, il quale vi ha riscontrato spiccati fenomeni tetanici, con spasmi, mano ostetrica, tetano galvanico con correnti appena efficaci (1-2 M. A.).

(2) Giustamente, a mio modo di vedere, HAUPTMANN mette in guardia contro la tendenza ad inglobare nella distrofia miotonica i casi che presentano con essa solo qualche somiglianza sintomatologica: « in una malattia, il cui quadro non è ancora completamente fissato, la cui genesi è ignota e il cui substrato anatomo-patologico (eccetto alcuni esami muscolari) ancora manca, non si dovrebbe nuovamente rendere instabile il terreno solido finora conquistato, con l'includervi tipi non chiari, per quanto apparentemente affini ».

è uno dei casi avanzati ad atrofie generalizzate, la partecipazione dei muscoli addominali al processo atrofico era evidente e paragonabile per grado a quel- 'a dei muscoli più gravemente colpiti. Del resto, la localizzazione delle atro fie, pur rispondendo nella generalità ad un tipo di elezione, ha una certa latitudine di estrinsecazione anche da parte di altri gruppi muscolari: tal- volta assume il tipo distale delle atrofie neurogene, come nei casi di Steinert, tal'altra invece si accentua nei muscoli prossimali, come nelle miopatie dette primarie: Ruben in un caso ha constatato una marcata atrofia nei muscoli del dorso, alla quale l'autrice attribuisce la cifosi esistente nel suo caso.

Sempre a carico dei muscoli, debbo anche ricordare le *ipertrofie parziali* trovate nel cucullare sinistro e, simmetricamente, nei due grandi palmari. Anche il massetere, il bicipite, l'eminenza tenar presentavano un volume e una consistenza che contrastavano con quelli del resto della muscolatura. Adie e Greenfield dicono di non essersi potuti persuadere che l'aumento di volume di alcune masse muscolari segnalato in qualche raro caso rappresenti realmente un fatto di ipertrofia: essi ritengono che si tratti di una semplice apparenza dovuta al contrasto tra muscoli atrofici e muscoli non atrofici. Questa interpretazione non la ritengo applicabile al mio caso, almeno per quanto riguarda gli ingrossamenti parziali del cucullare e del grande palmare: la parte di questi muscoli che appariva aumentata di volume, presentava anche, alla palpazione, un aumento di consistenza quasi cartilaginea, analoga a quella che suole riscontrarsi nei muscoli ipertrofici della miotonia congenita. Ma io volli sincerarmi della realtà della cosa con l'esame istologico e perciò escissi un frammento del muscolo grande palmare in corrispondenza del tratto di apparenza ipertrofica: ora l'esame istologico dimostrò, che in questo tratto, le fibre muscolari presentavano realmente dimensioni superiori alla media normale: il campo muscolare rappresentato nella fig. 1 della tav., se si astrae da qualche fibra atrofica, per le dimensioni delle fibre e per la proliferazione dei nuclei del sarcolemma, riproduce abbastanza esattamente il reperto della miotonia congenita. Anche Slauchk ha descritto e raffigurato in casi di distrofia miotonica, questi campi di ipertrofia muscolare e Hauptmann dice che in esami istologici fatti da Mönckeberg su muscoli escissi per biopsia, si trovarono, in un caso, accanto al processo atrofico le note alterazioni della miotonia congenita. Tra morbo di Thomsen e miotonia congenita esistono dunque punti di contatto non soltanto nelle manifestazioni cliniche miotoniche, ma anche nei riguardi delle alterazioni del tessuto muscolare. Con ciò, come meglio dirò in seguito, non intendo affermare una parentela tra le due forme, ma soltanto di fare una constatazione, che mi sembra non priva di interesse per la patogenesi del disturbo miotonico.

Molto si è discusso intorno ai rapporti reciproci tra le manifestazioni miotoniche e quelle atrofiche, e se più importanti fossero le prime come ritenne Steinert o le seconde come parve a Batten e Gibb; ma la discussione non ha portato a conclusioni concrete, principalmente per il fatto che i malati, di solito, vengono alla osservazione a malattia conclamata, quando non è facile

stabilire con sicurezza la priorità dei disturbi. Anche nel mio caso, non mi è stato possibile ottenere dal malato qualche indicazione precisa circa la comparsa delle atrofie, sulle quali, del resto, egli aveva portato scarsa attenzione: esaminando la fotografia fatta a 20 anni, quando egli era in pieno benessere, si rileva che le fosse temporali, specie la destra, appaiono un po' scavate e che il labbro inferiore aveva fin da allora tendenza allo arrovesciamento all'infuori. Ma non certo da questi indizii potrebbe trarsi qualche fondata illazione. Occorrerà esaminare accuratamente i casi iniziali, alla cui scoperta potranno contribuire efficacemente gli oculisti, se si daranno cura di indirizzare al neurologo i casi di cataratta, sospetti per la loro precocità.

Del resto, l'interesse per le manifestazioni muscolari, sia miotoniche che atrofiche, è venuto a poco a poco passando in un piano, se non secondario, certo non così preminente come da principio, di fronte a quello per le manifestazioni extramuscolari che completano il quadro clinico e che, anche nel mio caso, erano molto ben evidenti.

La calvizie, l'atrofia dei testicoli e della tiroide erano fatti salienti e di facile rilievo: mancava la cataratta nella sua completa estrinsecazione, ma in entrambi gli occhi esistevano opacità del cristallino che ne rappresentano l'equivalente, destinato forse ad evolvere verso la forma completa: specialmente l'opacità lineare nel quadrante infero-interno del cristallino sinistro integrava abbastanza chiaramente il quadro di una cataratta raggiata iniziale.

Su questi fatti ben noti, non mi dilungherò oltre; credo invece opportuno richiamare l'attenzione sui risultati dell'esame radiografico delle ossa, che finora è stato praticato in pochissimi casi, per quanto fin dal 1916 Rohrer avesse fatto rilevare la partecipazione del sistema osseo al processo distrofico. Rohrer notò la caduta dei denti, la deformazione della colonna vertebrale, che in seguito è stata vista anche da Ruben e da Hirschfeld, e mise in rapporto con la perdita di sali di calcio da parte delle ossa il basso peso somatico dei soggetti. Curschmann fece rilevare la fragilità delle ossa dei malati, per cui si hanno facilmente fratture. I reperti radiografici, come ho accennato, sono per ora poco numerosi. Hirschfeld (1925) dice che nel suo caso la radiografia non rivelò atrofia della sostanza ossea. Scharnke e Full trovano un ingrandimento dei seni frontali, che esisteva anche in un caso, in vero non troppo tipico, di Birkley, nel quale anche la sella turcica appariva più ampia che nel normale. Nel caso di Niekau, che è poi lo stesso già citato di Scharnke e Full, la conformazione della sella turcica non appariva alterata.

Nel mio caso non esistevano alterazioni grossolane dello scheletro, ma mancavano diversi denti e le ossa apparivano gracili. All'esame radiografico si notò un ingrandimento dei seni frontali e sfenoidale, reperto che concorda con quello di Scharnke e Full e di Birkley: la sella turcica, invece, appariva piuttosto ridotta di dimensioni, ed è probabile che, in questo caso, l'ipofisi partecipasse al processo di atrofia constatato nella tiroide e nei testicoli. Nelle ossa delle mani si sono riscontrati fatti di decalcificazione della corticale, reperto che non trovo segnalato da altri.

Accentuati sono nel mio caso i disturbi a carico del sistema neuro-vegetativo, sui quali in questi ultimi anni si è concentrata l'attenzione, sopratutto dopo che Nägeli ebbe espresso l'opinione che « la *distrofia atrofica* (sic) è da staccare completamente dalle malattie dei muscoli e da inscrivere tra le malattie a secrezione interna, rappresentando essa una affezione pluriglandulare ben circoscritta con spiccata ereditarietà ». L'opinione di Nägeli non ha invero incontrato eccessivo favore fra i neurologi, ma è stato tuttavia concordemente riconosciuto che i disturbi del sistema nervoso vegetativo hanno una importanza considerevole nel quadro della distrofia miotonica. Le osservazioni al riguardo sono però ancora piuttosto frammentarie.

A carico dell'apparato circolatorio, oltre i disturbi vasomotorii già segnalati da Steinert, è stata trovata tendenza alla bradicardia e alla ipotensione (Nägeli, Niekau, Maas e Zondek); a carico del sangue, oltre fatti banali di anemia, è ricordata la poliglobulia (Rohrer-Nägeli 7.000.000, Barkmann 6.500.000), linfocitosi più o meno cospicua (Hauptmann, Scharnke e Full, Barkmann) eosinofilia (Hauptmann, Niekau), ritardo del tempo di coagulazione (Hauptmann). In varii altri casi, l'esame del sangue è riuscito negativo.

Le prove farmacodinamiche, nei pochi casi in cui sono state eseguite, sono riuscite negative per l'adrenalina e l'atropina, positive per la pilocarpina (Hauptmann, Stern, Barkmann, Fünfgeld); Curschmann, invece ebbe reazioni presso che nulle a tutti e tre i farmachi.

Nel mio caso, come vedemmo, la serie dei disturbi neuro-vegetativi era abbastanza numerosa: cianosi e ipersecrezione sudorale delle estremità, ipotensione, bradicardia con riflesso oculo-cardiaco piuttosto accentuato, linfocitosi (48 %) e aumento globale dei leucociti (12,500), vivacità del riflesso pilomotore e fugacità di quello vasomotore. Esisteva anche la ipersecrezione salivare e lacrimale già notata da Hauptmann e da altri: forse anche il catarro bronchiale, per il carattere prevalentemente mucoso dell'escreato, rientra nella stessa categoria di disturbi.

Nelle prove farmacodinamiche si è avuta una reazione spiccatamente positiva alla pilocarpina; scarsa alla atropina, la quale in dose piccola (1/2 mmgr.) esplica sul polso un'azione paradossa. L'adrenalina ha esercitato una azione dissociata sulla pressione e sul polso, determinando nella prima un sensibile, per quanto lento aumento (23 mm. Hg.) e nel secondo una diminuzione di 12 battute. Questa azione inversa dell'adrenalina sul polso si rileva anche in uno dei casi di Fünfgeld, nel quale, con un aumento insignificante di pressione, si ebbe una diminuzione di 8 battute nel polso.

Interpretando i risultati delle prove farmacodinamiche secondo gli schemi correnti, dobbiamo ammettere nel nostro caso un *aumento del tono parasimpatico*, condizione che, se teniamo presenti i dati clinici e i risultati delle prove farmacodinamiche finora fatte, appare abituale nella distrofia miotonica.

Sullo stato del ricambio, io non mi son trovato in condizione di poter eseguire ricerche speciali e mi son dovuto limitare all'esame delle urine. Pur non potendosi parlare di poliuria, la quantità dell'urina eliminata è risultata un po' superiore alla media normale, aggirandosi intorno ai due litri nelle 24 ore. La poliuria era stata segnalata da Steinert e si trova qua e là ricordata in altre osservazioni; in un caso, da Maas e Zondek è stata trovata fino a 5 litri al giorno. Maas e Zondek hanno anche trovato un aumento della elimi- nazione dei cloruri (fino a 45 gr.) e un rallentamento del ricambio azotato. Nel mio caso esisteva un discreto aumento nella eliminazione dei cloruri e dei solfati, mentre quella dell'urea e dell'acido urico era alquanto inferiore alla media normale. L'eliminazione della creatinina, riferita al peso del soggetto, si manteneva nei limiti più bassi dei valori medii normali.

Prima di chiudere questa succinta analisi della sintomatologia del nostro infermo, rileverò l'assenza di sintomi da riferire con sicurezza a una compromissione del sistema nervoso della vita di relazione. Le alterazioni dei riflessi tendinei rilevate nel nostro caso sono da mettere in rapporto con lo stato dei muscoli: significativo sotto questo riguardo mi sembra il fatto che al riflesso radio-flessore rispondeva con una certa vivacità il bicipite, in buone condizioni trofiche, e non il lungo supinatore, fortemente atrofizzato; così pure il riflesso tricipitale era più debole al lato destro, dove il muscolo era anche più atrofico. La variabilità nel comportamento dei riflessi tendinei in rapporto con lo stato della temperatura, che noi abbiamo notata nel nostro caso, fa ritenere che l'abolizione dei riflessi tendinei frequentemente segnalata possa essere, talvolta, più apparente che reale.

Anche lo stato mentale del nostro infermo non è tale da far ammettere una partecipazione della sfera psichica al processo morboso: più che di difetti intellettuali veri e propri, si tratta di variazioni del carattere, le quali possono acquistare un qualche significato in quanto restano inquadrate nel resto della sindrome. Curschmann e Fischer hanno descritto casi con manifestazioni psicotiche conclamate, ma è dubbio se queste manifestazioni abbiano rapporti genetici con il resto dei disturbi, o non rappresentino piuttosto concomitanze occasionali.

***

Il crescente interesse con cui si va studiando la distrofia miotonica è dovuto non solo alla forma clinica in sè, ma anche, e forse in misura maggiore, al fatto che essa, con le sue manifestazioni generali e con la sua ricca e complessa sintomatologia muscolare, ci porta in pieno nel campo, ancora oscuro, dei disturbi del sistema nervoso vegetativo e degli organi a secrezione interna.

Se io volessi, anche solo di sfuggita ,accennare ai numerosi problemi che si connettono alla fisiopatologia della distrofia miotonica, dovrei dare a questo scritto uno sviluppo che non è nelle mie intenzioni, essendo stato mio sco-

po principale quello di portare un contributo di fatti documentati a questioni che sono, e resteranno forse per vario tempo, aperte.

Per ora l'anatomia patologica non ha fornito elementi che possano contribuire a un chiarimento della sindrome, sia perchè le necroscopie fino ad oggi eseguite sono pochissime, sia perchè quelle eseguite hanno dato risultati negativi o quasi, se si astrae dal reperto muscolare.

Gli esami anatomo-patologici completi fino ad oggi resi di pubblica ragione sono, per quanto a me consta, soltanto 5; e precisamente quelli di Steinert, Hitzenberg, Fischer, Adie e Greenfield, Bramwell, quest'ultimo a me noto solo attraverso la citazione di Adie e Greenfield. Hoffmann, nel 1919, comunicò ad una società scientifica qualche dato sommario su due casi da lui necroscopizzati, ma non ho nozione che i casi siano stati in seguito pubblicati per extenso.

I risultati degli esami anatomici finora fatti si possono considerare negativi per quanto riguarda il sistema nervoso. Steinert nel suo caso aveva trovato una degenerazione tabiforme del cordone posteriore, con la quale tendeva a mettere in rapporto l'abolizione dei riflessi tendinei e i fenomeni atassici, riscontrati nel caso; ma il reperto deve essere ritenuto accidentale, poichè in nessuna delle altre necroscopie è stato confermato. Così pure non sono stati confermati i fatti atrofici constatati da Hitzenberg in alcune cellule delle corna anteriori del midollo spinale. Egualmente negativo o quasi è stato il reperto per gli altri visceri, comprese le ghiandole a secrezione interne. Adie e Greenfield dicono che nel loro caso esistevano, nel lobo anteriore e medio della ipofisi e nella corticale della surrenale, modificazioni « di un grado, se non assolutamente patologico, certo superiori a quelle normali ». Hitzenberg e Fischer trovarono le ghiandole a secrezione interna normali, a prescindere da fatti di atrofia del testicolo. Vi è però da rilevare che questi esami istologici sono incompleti e piuttosto sommarii, tanto per quanto riguarda il sistema nervoso che per gli altri visceri.

Le alterazioni più appariscenti sono state trovate nei muscoli, i quali sono stati, più frequentemente, studiati per biopsia. Ma anche le alterazioni muscolari non presentano alcunchè di particolare da autorizzare ad induzioni patogenetiche. Slauck, che si è particolarmente occupato delle alterazioni muscolari nella distrofia miotonica e di altre miopatie, rileva che il quadro istologico delle alterazioni muscolari della distrofia miotonica non presenta caratteristiche differenziali sicure da quello delle distrofie muscolari: fatti di atrofia e di ipertrofia, alterazioni della striatura, comparsa di vacuoli e di fenditure, proliferazione dei nuclei, aumento secondario del connettivo interstiziale sono fatti che si riscontrano tanto nell'una che nelle altre. Forse, la tendenza dei nuclei a disporsi in lunghe catene nell'interno della fibra muscolare è, nella distrofia miotonica, più accentuata che nelle altre miopatie, e Adie e Greenfield inclinano a riconoscere in questo fatto un'apparenza caratteristica. Ma anche qui si tratta di differenze più di grado che di sostanza. Heidenhain, che esaminò istologicamente frammenti di muscoli ottenuti per biopsia da casi studiati clinicamente da Rohrer, Nägeli e Fleischer, trovò,

in fibre isolate, un'alterazione particolare consistente nella comparsa di anelli a striatura trasversale disposti circolarmente alla periferia della fibra muscolare, immediatamente sotto al sarcolema. Ma il reperto di Heidehain, mentre non è stato confermato in numerosi casi esaminati per biopsia nè in quelli necroscopizzati, è stato trovato anche in altre condizioni: da Slauck nei muscoli dei mixematosi, da Münzer (citato da Slauck) nei muscoli atrofici di un caso di gonite tubercolare. D'altra parte io, mentre non l'ho riscontrato nei muscoli escissi dal mio malato, l'ho trovato tipico e diffuso in un caso di atrofia muscolare neurogena, con reazione degenerativa (fig. 4, tav. (1). Quindi anche questa alterazione, che da principio parve caratteristica della distrofia miotonica, deve ritenersi comune ad altri processi mioatrofici, compresi quelli secondarii a lesioni del neurone motore periferico.

Del resto, pur lasciando impregiudicata la quistione se i fenomeni miotonici abbiano una genesi puramente muscolare, come vogliono alcuni, oppure siano sotto la dipendenza di un fattore nervoso, come sostengono altri, non è nei muscoli che sia lecito sperare di trovare i dati sufficienti per risalire ad una concezione patogenetica della forma morbosa. Le manifestazioni muscolari, sia miotoniche che atrofiche, sono uno degli aspetti della malattia, la quale clinicamente risulta diffusa a molti altri organi e sistemi. Ma questa molteplicità stessa delle manifestazioni cliniche, cui fanno per ora contrasto i magri risultati delle indagini anatomiche, rappresenta una difficoltà di orientamento nel tentativo di risalire ad una interpretazione patogenetica della sindrome e quindi alla essenza della malattia.

Questa, per il suo carattere ereditario-famigliare, si deve ritenere sostanzialmente legata ad un fattore endogeno, a una deficienza congenita, la quale si rende evidente dopo un periodo di latenza più o meno lungo: ma in che consista questo fattore, quale sia il suo meccanismo di azione e quali organi o sistemi la deficienza originaria riguardi, non può essere per il momento affermato.

Curschmann pensa a una deficienza congenita, morfologica o funzionale, dei centri vegetativi scaglionati nella regione mesencefalo-ipotalamica; Nageli ad una affezione primitiva ereditaria delle ghiandole a secrezione interna; ma nè per l'una nè per l'altra ipotesi si hanno ancora fatti probativi.

Le manifestazioni cliniche attestano che nella distrofia miotonica, accanto ai disturbi muscolari, esistono evidenti alterazioni (il caso da me pubblicato ne è esempio dimostrativa) a carico del sistema nervoso vegetativo e delle ghiandole a secrezione interna: ma dati i rapporti di interdipendenza tra queste e quello, non è possibile inferire se la malattia sia primitiva dell'uno o delle altre, oppure se si tratti di fenomeni coordinati, dipendenti da un fattore generale che si riverberi simultaneamente e sui muscoli e sul sistema nervoso vegetativo e sugli organi a secrezione interna. Solo l'ulteriore attenta

(1) Si tratta di un vecchio di 80 anni, pseudo-bulbare, con atrofie muscolari del tipo Aran-Duchene. L'esame del midollo ha dato un quadro analogo a quello della sclerosi laterale amiotrofica, ma non essendo ancora completato lo studio del caso, non posso pronunciarmi sul significato preciso di esso.

analisi clinica e anatomica potrà dare una risposta a tali quesiti, giacchè siamo qui in un campo in cui le nostre conoscenze hanno, sì e no, superato la fase crepuscolare e nel quale, se è relativamente facile costruire schemi suggestivi e avanzare ingegnose ipotesi, non altrettanto facile è dimostrare la esattezza e degli schemi e delle ipotesi.

Volendo esprimere una opinione, a me sembra che, tenute presenti le recenti conquiste nella patologia dei nuclei della base, la sindrome possa essere meglio interpretata ammettendone la genesi nervosa che non quella primitivamente pluriglandulare; ciò specialmente nei riguardi delle manifestazioni muscolari, che sono senza dubbio le più costanti e precoci (1); giacchè se, oggi come oggi, è sufficientemente nota la partecipazione simpatico-parasimpatica alla innervazione trofica e motoria della fibra striata, una influenza diretta delle ghiandole endocrine sul trofismo muscolare è allo stato di semplice supposizione. Effettivamente, Schanke e Full, che si son dati cura di analizzare i varii sintomi della distrofia miotonica e di ricercarne la genesi nel disturbo di questa o quella ghiandola endocrina, tacciono nei riguardi della genesi dell'atrofia muscolare, che non è certo sintoma trascurabile; così pure Hauptmann, mentre si sente autorizzato ad attribuire ai disturbi endocrini le manifestazioni distrofiche generali, lascia assegnato alla futura indagine il compito di stabilire se il processo muscolare sia condizionato dalla stessa causa. Inoltre, se teniamo conto che, dai sintomi clinici, si dovrebbe ammettere la compromissione di numerose ghiandole (quasi tutte, secondo Scharnke e Full), appare più logico pensare ad un disturbo dell'apparato centrale che regola la correlazione tra le varie ghiandole, anzi che ad una lesione primitiva delle ghiandole stesse.

Ma, ripeto, una discussione su questo argomento appare ed è prematura: bisognerà contentarsi, ancora per del tempo, di catalogare dei fatti quanto più è possibile precisi onde preparare il materiale per la sintesi futura.

E forse lo studio di questa entità morbosa, nella quale si trovano spesso raggruppati sintomi che isolatamente costituiscono i tratti salienti di altre forme (distrofia muscolare, miotonia, miastenia, tetania, ecc.) è destinato a contribuire efficacemente alla chiarificazione dei problemi patogenetici concernenti queste forme, nell'insieme dei quali quello particolare della distrofia miotonica deve essere inquadrato.

Quanto alla posizione nosologica della malattia, oggi non è dubbio, come accennai nelle premesse, che essa debba essere inclusa nel gruppo della malattie eredo-famigliari: ma a me sembra non sia esatto intercalarla, a guisa di un termine di congiunzione, tra la miotonia congenita e la distrofia muscolare progressiva, come giudicava Rossolimo e come, in tempi recenti, hanno ritenuto Adie e Greenfield. Tra il morbo di Thomsen e la distrofia miotonica esiste qualche carattere in comune (ereditarietà, il sintomo miotonia,

(1) In un caso di FAURE BEAULIEU e DESCHAMPS, osservato 2 mesi dopo la comparsa dei primi disturbi subbiettivi, furono trovati fatti miotonici e atrofie muscolari a localizzazione tipica e già abbastanza accentuato, ma nessuna manifestazione distrofica extramuscolare.

alcune particolarità delle alterazioni muscolari che io stesso ho rilevate), ma nella loro essenza le due forme morbose appaiono nettamente distinte: il morbo di Thomsen è una condizione anomala costituzionale che, a prescindere dalle complicazioni alle quali può andare incontro, conserva un'impronta immutabile per tutta la durata della vita; la distrofia miotonica è, invece, una malattia vera e propria, a inizio tardivo rispetto alla nascita, a decorso fatalmente progressivo e con sintomi molteplici che possono variare e variano da un periodo all'altro.

Ben più vicina appare la distrofia miotonica al gruppo delle distrofie muscolari propriamente dette e non è chi non veda l'analogia che per l'epoca della insorgenza, per la caratteristica facies, per la localizzazione delle atrofie muscolari e per i caratteri istologici di queste, la distrofia miotonica presenta specialmente con il tipo giovanile della distrofia muscolare. Qui cade anche opportuno ricordare che un esperto elettrodiagnosta, Borguignon, ha in più occasioni insistito sul fatto che nelle miopatie così dette primarie, la reazione miotonica è un reperto presso che costante, almeno nei loro periodi iniziali: anche da questo lato, quindi, la differenza tra distrofia miotonica e distrofia muscolare è più di grado che di sostanza.

Sembra perciò che la distrofia miotonica possa essere inscritta nel gruppo delle malattie eredo-famigliari, accanto alle distrofie muscolari, dalle quali si differenzia principalmente per il *plus* rappresentato dalle manifestazioni distrofiche extramuscolari.

Forse quei «casi atipici» di distrofia miotonica, in cui la sindrome si presenta parziale e che, come ho accennato in altro punto, Hauptmann ritiene opportuno per il momento considerare a parte, forniranno in seguito gli elementi per stabilire la catena tra i due tipi estremi, la miopatia pura da una parte, la distrofia miotonica a sintomatologia completa dall'altra.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE DELLA TAVOLA.

FIG. 1. — Campo muscolare con fibre di calibro generalmente superiore al normale e proliferazione dei nuclei del sarcolemma. Nella parte inferior della figura si scorgono alcune fibre atrofiche con nuclei interni, le quali spiccano sulle altre anche per una tinta più scura. Formolo. Celloidina. Ematossilina ferrica-eosina. Obb. Zeiss AA.; Oc. 2. Distanza della lastra dall'oculare cm. 45. Ingrandimento dell'immagine diametri 95 circa.

FIG. 2. — Due fibre alterate accanto ad altre apparentemente normali. Formolo. Paraffina. Bielschowski-Levi. Obb. Zeiss DD.; Oc. 2. Distanza della lastra dall'oculare cm. 25. Ingrandimento dell'immagine diametri 230 circa.

FIG. 3. — Particolare della figura precedente a maggiore ingrandimento (diametri 500 circa). La fibra di sinistra è attraversata da un capillare. La fibra di centro, atrofica, presenta un ispessimento dei dischi scuri e accentuazione della striatura longitudinale, evidente nella parte inferiore. La fibra di destra, apparentemente normale, presenta ineguaglianze nello spessore dei dischi scuri e frequenti «Noniusperioden».

FIG. 4. — Muscolo opponente del pollice in un caso di atrofia muscolare tipo Aran-Duchenne. Fibre atrofiche con anelli idiolemmali a striatura circolare. Flemming. Bielschowski-Levi. Obb. Koristka 3 mm. apoc.; Oc. comp. 6. Distanza della lastra dall'oculare cm. 45. Ingrandimento dell'immagine diametri 1000 circa.

BIBLIOGRAFIA.

ADIE W. J. and GREENFIELD J. C. *Dystrophia myotonica (Myotoniia atrophica)*. Brain, Vol. XLVI, 1923.

ANDRÉ-THOMAS et CELLIER. *Myopathie avec atrophie et hypertonie*. Rev. Neurol., volume XXVIII, 1, 1917.

ASCENZI O. *Ueber Thomsenschen Krankheit und Muskelatrophie*. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol., vol. XXXI, 1912.

BARKMANN A. *Ein Fall von Dystrophia myotonica*. Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk., vol. LXXVIII, 1923.

BATTEN F. E. and. GIBB H. P. *Myotonia atrophica*. Brain, vol. XXXII, 1909.

BIRKLEY J. L. *A case of Dystrophia myotonica*. Brain, vol. XLVIII, 1925.

BOURGUIGNON G., HUET E. et LAUCIER H. *Récherches sur les réactions électriques des muscles dans la myopathie*. Soc. franç. d'électroter., febbraio 1912; Rev. Neurol., vol. XXIV, 2, 1912.

BOURGUIGNON G. Discussione. Soc. de Neurol., febbraio 1920; Rev. Neurol., vol. XXVII, 1920.

BRAMWELL E. Proc. Roy. Soc. of Med. (Nurol. Sect.), 16, 1, 1922. (Cit. da ADIE e GREENFIELD).

CURSCHMANN H. *Ueber familiäre atrophische Myotonie*. Deuts. Zeitsch. f. Nervenheilk, vol. XLV, 1912. — *Beobachtungen und Untersuchungen bei atrophischer Myotonie*. Ibidem, vol. LIII, 1915. — *Dystrophia myotonica sine Myotonia*. Ibidem, vol. LXXIV, 1922.

M. FAURE BEAULIEU et P. N. DESCHAMPS. *Myotonie atrophique acquise et non familiale*. Rev. Neurol., 1923.

FEARNSIDES E. C. *A case of myotonia atrophica*. Proc. Roy. Soc. of Med. (Neurol. Sect.), vol. V, 1911. — *A case of myotonia atrophica with a family history of cataracts, but no history of familial myopathie, and no myotonic manifestations*. Rev. of Neurol. and Psych., vol. XIII, 1915.

FISCHER L. *Klinische, psychopathologische und anatomische Beiträge zur Dystrophia myoytonica*. Zeitschr. f. die ges. Neurol. und Psych., vol. LVIII, 1920.

FLEISCHER B. *Ueber myotonische Dystrophie*. Münch. med. Wochenschr., vol. LXIV, 2, 1917 e Arch. f. Ophtalmol., vol. XCVI, 1918.

FLEISCHER, NAEGELI und HEIDENHAIN. *Ueber myotonische Dystrophie*. Med.-naturwiss. Verein zu Tuebingen, 1917; Monatsbl. f. Augenheilk., vol. LIX, 1917.

FUENFGELD E. *Ueber myotone Dystrophie, ein Benträg zur Kasuistik*. Deuts. Zeitschr. f. Nervenheilk., vol. LXX, 1921.

FUERNROHR W. *Myotonia atrophica*. Deuts. Zeitschr. f. Nervenheil., vol. XXXIII, 1907.

GREENFIELD J. G. *A family of myotonia atrophica and early cataract*. Rev. of Neurol. and Psych., vol. IX, 1911.

HARVIER P. FOIX CH. et CATHALA J. *A propos de deux cas de myopathie myotonique*. Rev. Neurol., vol. XXXIX. 2, 1923.

HAUPTMANN A. *Die atrophische Myotonie*. Deuts. Zeitschr. f. Nervenheilk., vol. LV. 916. — *Grundlagen, Stellung und Symptomatologie der « Myotonen Dystrophie »* Ibidem, vol. LXIII, 1919.

HEIDENHAIN M. *Progressive Veränderungen der Muskulatur bei Myotonia atrophica*. Ziegler's Beiträge, vol. LXIV, 1918.

HIRSCHFELD R. *Myotonia atrophica*. Zeitschr. f. die ges. Neurol. und Psych., vol. V, 1911. — *Beitrag zur Lehre der myotonischen Dystrophie*. Arch. f. Psych., vol. LXXIV, 1925.

HITZENBERG K. *Ueber myotonische Dystrophie*. Monatsschr. f. Psych. und Neurol., volume XLVII, 1920.

HOFFMANN J. *Zur Lehre von der Thomsen'schen Krankheit mit bersonderer Berücksichtigung des dabei vorkommenden Musckelschwunds*. Deuts. Zeitschr. f. Nervenheilk., vol. XVIII, 1900. — *Katarakt bei und neben « atrophischer Myotonie »*. Arch. f. Ophtoalmol., vol. XXXI, 1912; Naturhistorisch-mediz. Verein zu Heidelberg, 14 gennaio 1919.

KENNEDY F. and OBENDORF C. P. *Myotonia atrophica*. Journ. of Am. med. Assoc., volume LXII. 1911.

Mass O. und Zondek H. *Untersuchungsbefund an einem Fall von Dystrophia myotonica.* Zeitschr. f. die ges. Neurol. und Psych., vol. LIX, 1920.
Mingazzini G. e Perusini G. *La sindrome miotonica. Miotonia congenita, miotonia acquisita e stati affini.* Riv. di patol. nerv. e ment., vol. IX, 1904.
Modena G. e Siccardi G. P. *Su di un caso di miotonia.* Riv. sper. di freniatria, 1905.
Naegeli. *Ueber Myotonia atrophica, speziell ueber die Symptomen und di Pathogenes der Krankheit nach 22 eigenen Fällen.* Münch. med. Wochenschr., vol. LXIV, 1917.
Niekau B. *Ueber das Vorkommen reiner Atrophie im Krankheitsbild der Myotonia atrophica (Dystrophia myotonica).* Deuts. Zeitschr. f. Nervenheilk., vol. LXV, 1920.
Roasenda G. *Malattia di Thomsen e distrofia muscolare progressiva.* Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino, vol. XXIII, 1917.
Rohrer K. *Ueber Myotonia atrophica (Dystrophia myotonica).* Deuts. Zeitschr. f. Nervenheilk., vol. LV, 1916.
Rossolimo G. *De la myotonie atrophique.* Nouv. Iconog. de la Salpètrière, vol. XV, 1902.
Ruben M. *Ein besonders fortgeschrittener Fall von Myotonie atrophicans mit Gibbusbildung.* Neurol. Centralbl., 1919.
Scharnke und Full. *Innere Sekretion und myotonische Dystrophie.* Zeitschr. f. die ges. Neurol. und Phych., vol. LXI, 1920.
Slauck A. *Beiträge zur Kenntniss der Myskelveränderungen bei Myxödem und Myotonia atrophica.* Zeitschr. f. die ges Neurol. und Psych., vol. LXVII, 1921. — *Untersuchungen auf dem Gebiete der Myopathie und Myasthenie.* Ibidem, vol. LXXX, 1923.
Steinert H. *Myopathologische Beiträge. I. Ueber das klinische und anatomische Bild des Muskelschwunds bei Myotonikern.* Deuts. Zeitschr. f. Nervenheilk., vol. XXXVII, 1909. — *Ein neuer Fall von atrophischer Myotonie.* Ibidem, vol. XXXIX, 1910.
Stern F. *Atrophische Myotonie mit tetanoiden Symptomen.* Med. Verein zu Cöttingen, gennaio 1921; Zentralbl. f. die ges. Neurol. und Psych., vol. XXXV, 1921.
Tetzner R. *Zur Kasuistik der atrophischen Myotonie.* Neurol. Centralbl., 1912.
Troemner E. *Die Verwandschaft der Myopathien.* Deuts. Zeitschr f. Nervenheilk., vol. LXXXIV, 1925.

Pervenuta in Redazione il 16 settembre 1925.

II.

Ospedali civili S. Martino di Genova
Padiglione VII diretto dal prof. dott. E. Calcaterra

Contributo allo studio clinico delle acrodistrofie.

Dott. E. Musante, vice-primario

La moderna fisio-patologia è dominata dal concetto delle molteplici influenze esercitate sull'organismo animale dalle ghiandole endocrine. Queste influenze vengono dal Pende divise in tre categorie di influenze funzionali, ossia funzioni ormoniche morforegolatrici, funzioni ormoniche trofo-regolatrici e funzioni ormoniche neuroregolatrici. Ciascuna di queste categorie di funzioni ormoniche è il risultato della funzionalità di una o di parecchie ghiandole endocrine, e per quel che riguarda lo sviluppo dello scheletro, e specialmente di alcune sue parti, è noto come esso sia strettamente collegato allo stato funzionale ed anatomico della ipofisi, la quale costituisce come il nucleo centrale regolatore di detto sviluppo, ed al quale pure cooperano attivamente altre ghiandole come la tiroide e le ghiandole genitali.

Lo sviluppo dello scheletro degli arti, del tronco, della faccia, lo sviluppo ed il trofismo della cute e delle sue appendici era considerato sino a pochi anni or sono come dipendente esclusivamente dalle funzioni della ipofisi. Attualmente, come vedremo, tale complesso di funzioni appare dipendere oltrechè dall'ipofisi ancora dal diencefalo. Lo studio dell'abito morfologico dell'uomo è oggimai cognizione e base indispensabile nelle leggi fondamentali della fisiopatologia e se in un paziente si riesce a mettere in evidenza tali anomalie, sia pur limitate ad un solo organo od a parte di esso, il nostro concetto deve essere sempre indirizzato al punto di presumibile partenza di tale anomalia ossia all'organo o agli organi regolatori del trofismo corporeo.

Credo quindi utile riferire il seguente caso clinico nel quale piccole alterazioni costituzionali hanno permesso di mettere in evidenza lesioni ben più importanti di organi centrali.

Si tratta di un infermo degente nel VII Padiglione dello Spedale Civile di Genova (S. Martino). Amm. P., di anni 59, di mestiere facchino. Nulla di interessante nell'anamnesi famigliare e personale remota ed in particolare nulla sofferse a carico dell'apparato respiratorio prima dell'attuale malattia, la quale esordì il 10 aprile con la banale sintomatologia di una congestione bronchiale acuta e per tali fatti entra in ospedale il 23 aprile 1925. Obbiettivamente si nota individuo di costituzione scheletrica e muscolare discretamente robusta, statura 1,68. App, respiratorio: si rilevano fatti bronchiali diffusi, non note di enfisema. App. circolatorio: cuore nei limiti, toni ottusi, polso regolare, ritmico, a buona pressione. Nulla di notevole agli altri apparati ed all'esame del sangue e delle urine.

Ciò che richiamò particolarmente la nostra attenzione furono speciali alterazioni della forma e del trofismo delle ultime falangi delle dita delle mani. Si notò ingrossamento delle falangine e delle falangette localizzato specialmente al pollice, indice e medio della mano destra e del medio e indice della mano sinistra, la cute che rivestiva queste parti presentava note di atrofia con sottigliezza particolare, scomparsa delle pieghe interarticolari, era di aspetto glabro e presentava ancora una particolare pigmentazione bruna con spiccata cianosi, la sensibilità non appariva modificata, esistevano pure spiccate alterazioni a carico del trofismo delle unghie che si presentavano incurvate ed in parte rotte e deformate. L'infermo non ci seppe precisare l'epoca della comparsa di tali alterazioni che egli affermava esistere da molti anni ed attribuiva erroneamente a ripetuti traumi. La mano nel suo complesso non era aumentata di volume, i piedi erano normali, e così pure lo scheletro della faccia.

L'esame radioscopico delle mani diede il seguente reperto: « Le falangi delle dita della mano presentano un ingrossamento specialmente della regione diafisaria, dove si riscontra l'addensamento dell'osso, mentre la regione epifisaria è un po' più rarefatta. Esiste nelle ultime falangi una irregolarità nel contorno con note di atrofia delle ossa stesse ». (Ved. fig. 1).

Per i su esposti rapporti tra ipofisi e trofismo delle estremità il paziente venne sottoposto all'indagine radiologica del cranio con speciale riguardo alla sella turcica e si ebbe il seguente reperto: « Nel cranio si osservano due calcificazioni endocraniche della grandezza e della forma presso a poco di un seme di zucca: nella posizione latero-laterale, una si trova in corrispondenza della sutura parietale, l'altra poco al di sopra della rocca petrosa. Esse sono poi nella posizione antero-posteriore esattamente sulla linea mediana; permodo che una può essere localizzata nella grande falce, l'altra posteriormente all'ipofisi ».

A carico della sella turcica il radiologo trovò una alterazione del contorno della stessa consistente in un allargamento e sfumatura dei contorni, ma su tale alterazione il radiologo non ne trasse alcuna conclusione diagnostica. Molto opportunamente il radiologo, pur riscontrando una sella turcica non normale, non osò formulare un concetto diagnostico definitivo date le numerose varietà di forma che normalmente può assumere la sella turcica e come afferma il Bertolotti dati i molteplici rapporti di posizione e di volume che intercedono tra tutte queste parti, bisogna essere molto cauti prima di affermare che esiste realmente una alterazione della sella oppure una alterazione dell'ipofisi.

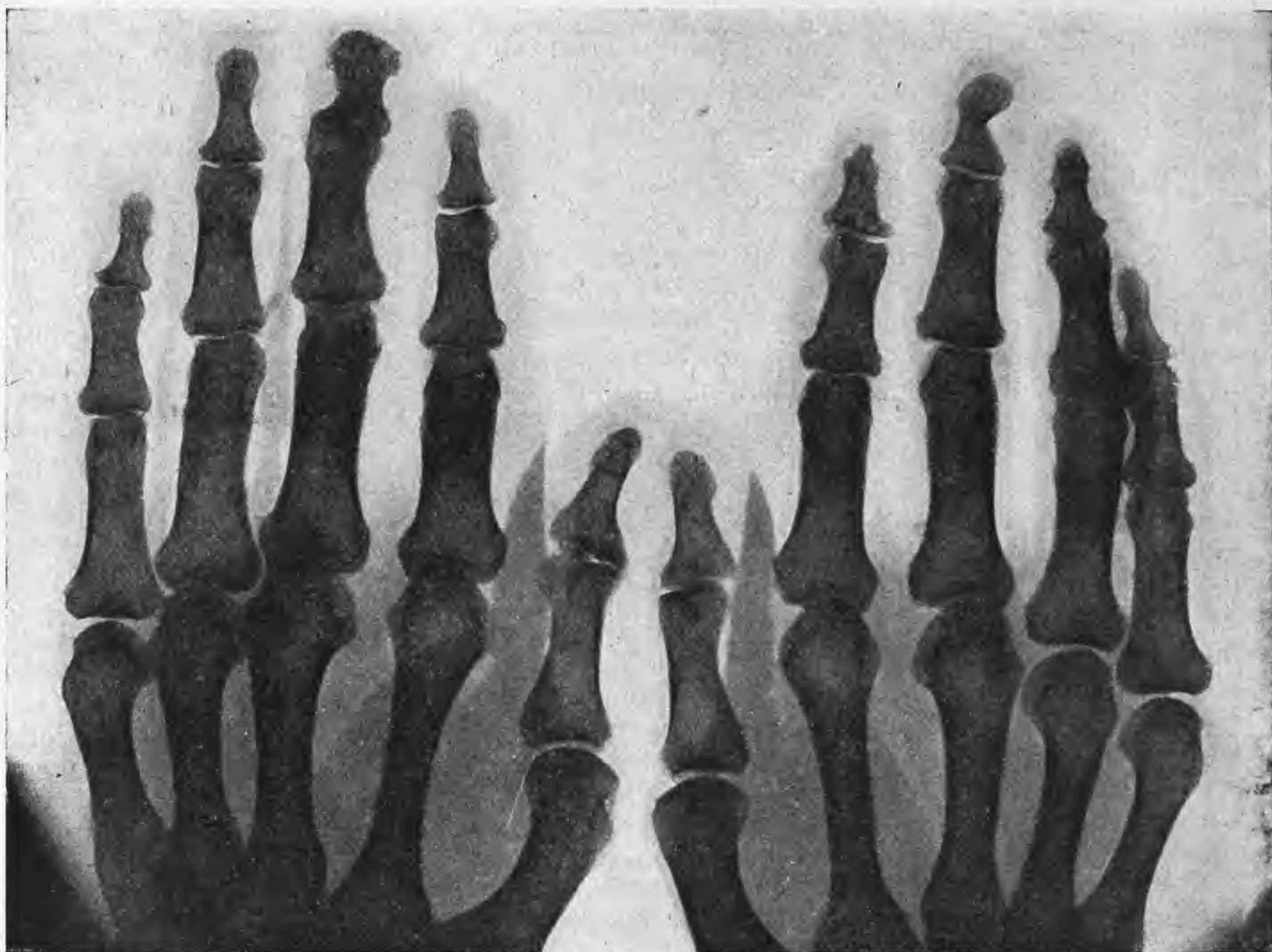



Fig. 1.
Radiografia delle mani dell'ammalato affetto da acrodistrofia neurogena.

Riepilogando il caso clinico in questione, presenta queste note interessanti ossia una acrodistrofia in soggetto presentante nuclei di calcificazione in corrispondenza del diencefalo con note di alterato profilo della sella turcica.

Volendo classificare tale forma bisognerebbe inquadrarla in uno dei tre seguenti quadri morbosi abbastanza ben definiti: ossia nell'ipocratismo digitale, o, nella osteoartropatia del Pierre Marie o nell'acromegalia, oppure considerare le lesioni distrofiche come distrofie di origine neuro-vegetativo a punto di partenza o periferico o centrale.

L'ipocratismo digitale è caratterizzato da un aumento di volume delle estremità digitali che assumono l'aspetto a clava o a bacchetta di tamburo. Questo ingrossamento è dovuto alla ipertrofia o al turgore delle parti molli e

specialmente del letto ungueale mentre l'osso non è per nulla alterato, come ne fanno fede le radiografie e gli esami anatomici (Bozzolo, Ferrio, Bèclère, Variot, Teleki, Denniez, Besancon) e come venne ancora confermato dal caso se-

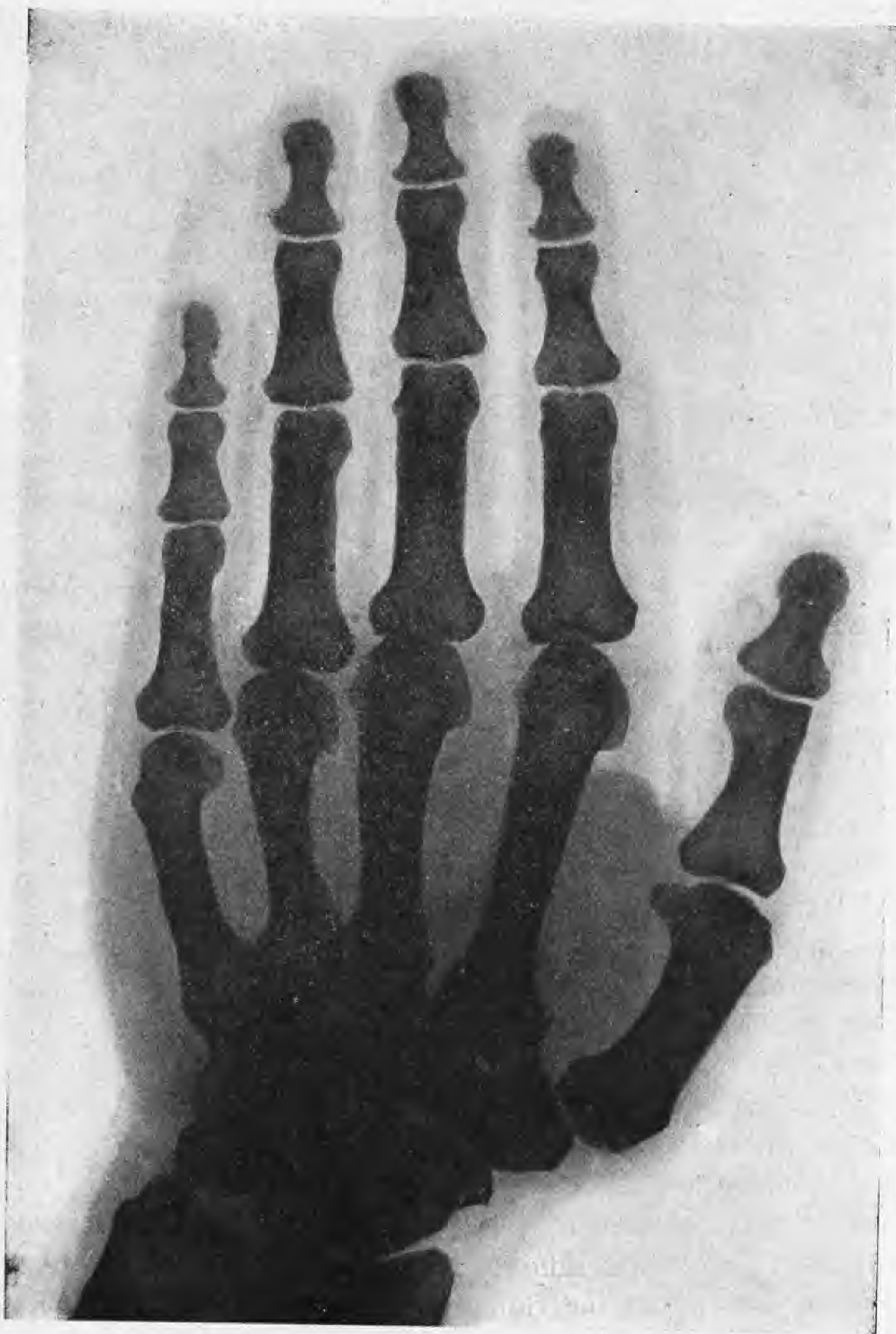



Fig. 2.
Radiografia delle mani dell'ammalato affetto da ipocratismo digitale.

guente che ebbi occasione di osservare contemporaneamente al precedente in un altro infermo degente nel padiglione.

Nella storia di questo ultimo ammalato risultava, fatto interessante, che esso era stato affetto circa due anni prima da un ascesso polmonare sinistro e

da allora l'infermo aveva osservato l'iniziarsi di un cospicuo ingrossamento delle ultime falangi delle mani e dei piedi che progressivamente assunsero un aspetto nettamente a clava con unghie ampie lucide e incurvate. L'esame radiografico dello scheletro delle mani (fig. 2) e dei piedi non mise in evidenza alcuna alterazione a carico della regione ipofisaria.

Nel nostro primo infermo quindi mancano i dati anamnestici, clinici e radiologici per ammettere un ipocratismo digitale.

L'osteopatia ipertrofica di Pierre Marie da lui descritta nel 1890 è una alterazione che consiste in una considerevole sproporzione tra la statura e gli altri segmenti del corpo, specialmente delle mani e dei piedi i quali si presentano enormemente ingrossati. L'affezione ha inizio dalla falangetta e dall'unghia per modo che l'estremità digitale prende la forma di una bacchetta da tamburo e l'unghia assume la forma allargata ed incurvata a becco di pappagallo.

Secondo alcuni autori l'ipocratismo digitale sarebbe il primo grado iniziale della sindrome di P. Marie, ma l'ulteriore decórso stà contro questa ipotesi, perchè nel vero ipocratismo digitale non compaiono successivamente quelle alterazioni che sono caratteristiche della sindrome del P. Marie, ossia aumento delle estremità distali dell'avambraccio e della gamba, crisi congestizie dolorose, analoghe alle crisi reumatiche, delle articolazioni del polso e del collo del piede ed infine impotenza funzionale delle articolazioni colpite. La radiografia poi mette in evidenza vere lesioni ossee che mancano invece nell'ipocratismo digitale e queste lesioni consistono in una ipertrofia delle estremità ossee la quale è evidente specialmente nelle ossa dell'avambraccio, della gamba e delle articolazioni stesse. Invece le falangi deformate presentano zone di osteite rarefacente alternate a zone di osteite iperproduttiva.

Sulla etiologia e patogenesi di questa forma molto si è scritto. P. Marie la ritenne da principio di origine pneumonica. In una parte dei casi questa sindrome si sviluppò consecutivamente ad alcune intossicazioni subacute o croniche. Alamartine la ritenne di origine tubercolare, Chrétiene-Schmidt ammettono come causa frequente la sifilide, altri la mettono in rapporto con la cianosi congenita come per l'ipocratismo digitale. Secondo Massalongo e Gasperini si avrebbe a che fare come nell'acromegalia con anomalie di osteogenesi di origine endocrino-simpatica.

Bertolotti ritiene che l'entità clinica di questa forma morbosa col diffondersi dell'uso dell'esame radiografico della base del cranio nelle acrodistrofie, sia destinata a perdere la sua individualità e a farla rientrare nel quadro delle acrodistrofie di origine ipofisaria. Questo concetto viene avvalorato dai disturbi vasomotorii e trofici delle estremità e dallo stesso reperto radiologico ed anatomopatologico assai simile a quello dell'acromegalia.

Il nostro caso in questione non credo possa ascriversi alla sindrome del P. Marie, anzitutto troppi sintomi clinici mancano in essi, le lesioni sono limitate alle sole falangette ed alle unghie, tutt'al più potrebbe ritenersi una forma iniziale di tale sindrome, ma l'anamnesi sta contro tale supposizione poichè risulta che tale affezione si era resa manifesta da molti anni.

Rimane a considerare l'acromegalia; troppo noti sono i rapporti tra ipofisi ed acromegalia per richiamarli qui alla mente, basti accennare che la teoria patogenetica dell'acromegalia oggi dominante è quella legata al trinomio Massalongo-Tamburini-Benda, ossia la teoria dell'iperpituitarismo.

L'ipofisi insieme alla tiroide ed alle ghiandole genitali regola lo sviluppo dell'osteogenesi. L'ipofisi, mentre col suo lobo posteriore, il neuro epiteliale, stimola lo sviluppo sessuale ed il metabolismo, col secreto del suo lobo anteriore esercita la sua influenza sullo scheletro. L'ipertrofia infatti di questo lobo produce gigantismo, mentre per la sua distruzione si ha nanismo.

Come la forma tipica d'acromegalia è l'espressione di un iperpituitarismo parziale della ghiandola, così le forme fruste dell'acromegalia, quale potrebbe essere il caso nostro, debbono considerarsi come casi di iperpituarismo ancora più circoscritto. Ma le alterazioni della cute degli acromegalici si manifestano specialmente con ipertrofia di tutti gli strati cutanei, i tegumenti diventano spessi e si ricoprono di rughe, le unghie non presentano in genere alterazioni notevoli, fatti tutti che contrastano assai con quello del nostro ammalato, tanto più che presentava fatti regressivi a carico delle ossa delle ultime falangi delle dita delle mani.

I recenti studi sulla fisiopatologia del sistema nervoso vegetativo hanno messo in evidenza la grande importanza che ha questo sistema sul trofismo della cute, delle ossa, delle articolazioni e sulla disposizione del pigmento. Nella recente opera del L. R. Müller: *Die Lebensnerven* viene ampiamente trattata la questione delle acrodistrofie di origine neurogena, specialmente per quel che riguarda l'alterazione della cute, delle unghie, del pigmento e delle ossa.

La fisiologia, l'anatomia e l'istologia sinora non hanno ancora confermato l'influenza trofica del sistema nervoso vegetativo sui vari organi, ma l'osservazione clinica dimostra che lo stato nutritivo dei tessuti non viene regolato nè dai nervi sensitivi nè dai vaso-motori ma che esistono buone ragioni per ammettere l'esistenza di particolari fibre nervose trofiche. Secondo Mueller e Boewing la migliore dimostrazione per l'esistenza di fibre trofiche è data da talune malattie della pelle nelle quali le lesioni si limitano a semplici lesioni trofiche: come l'ipercheratosi, l'*Herpes zoster, Malum perforans,* la gangrena da decubito, la sclerodermia, l'emiatrofia facies e certe manifestazioni trofiche della tabe. Le distrofie neurogene cutanee possono essere di aspetto vario e presentare caratteri antagonistici, come ispessimento ed assottigliamento della cute, che può presentarsi rugosa e coperta di scaglie oppure lucida e priva di rughe ed ancora presentare ipertricosi od essere completamente glabra. Le unghie perdono la loro lucentezza caratteristica, diventano opache, secche, fragili, si rompono, si incurvano e la lunula scompare. La dipendenza del pigmento della cute dal sistema nervoso vegetativo è assai meglio dimostrabile negli animali inferiori che nell'uomo. Sono noti nei cefalopodi ed in altri pesci i rapporti tra i cromatofori e le fibre nervose per le quali si è potuto stabilire che esse derivano dalle catene gangliari simpatiche.

Steiner e Biedermann hanno potuto dimostrare sperimentalmente che il centro nervoso regolatore del pigmento trovasi nel diencefalo. Anche nell'uo-

mo osservazioni cliniche non possono farci dubitare che il sistema nervoso vegetativo eserciti una influenza sulla pigmentazione della nostra superficie corporea. Esistono esempi nella letteratura medica che nel territorio di un nervo colpito da una neuralgia è avvenuta la scomparsa del pigmento nel territorio cutaneo corrispondente. La frequente coesistenza di vitiligine con affezioni nervose richiama l'attenzione sulla etiologia nervosa della vitiligine. La malattia di Addison fa molto probabili i rapporti tra sistema nervoso vegetativo e pigmentazione. La sostanza midollare dei surreni, come tutti gli altri tessuti cromaffini, sta assai vicino al simpatico per origine, perchè ambedue i tessuti si sviluppano dai simpaticogonii. Non è ancora stabilito in quale modo i surreni influenzino la pigmentazione della pelle ossia se questa influenza venga esercitata per mezzo dell'adrenalina o direttamente. Le osservazioni cliniche e sperimentali di Neisser, Wiesel, Halle, Boewing, Mendel, Bistis, Koester, Wardenburg, tutte ampiamente citate dal Mueller, dimostrano sicuri rapporti tra fibre nervose simpatiche e pigmentazione cutanea. Da vari ricercatori venne stabilito che pure il midollo osseo oltre ai nervi del sistema cerebro spinale, i quali probabilmente servono per la sensibilità, è pure innervato (Variot, Remy, Ottolenghi) da fibre del sistema nervoso vegetativo. Queste ultime derivano dal ramus griseus della catena gangliare e debbono essere ritenuti in prima linea adibiti alla innervazione dei vasi, ma se tra queste fibre nervose simpatiche si trovino alcune che siano adibite particolarmente al trofismo delle ossa, non si può dedurre dalle ricerche istologiche.

Per stabilire se i nervi periferici posseggono una influenza trofica sulle ossa vennero condotte interessanti esperienze con esito positivo specialmente colla resezione dello sciatico in animali e la patologia di guerra ha dato una casuistica interessànte e numerosa per le ferite dei nervi periferici in seguito alle quali vennero riscontrate numerose alterazioni nel trofismo delle ossa specialmente atrofia, rarefazione della corticale e della spongiosa, osteoporosi, frattura spontanea, alterazione nella formazione dei calli, fatti tutti confermati dalle radiografie e si notò che tali lesioni colpivano in prevalenza le ultime falangi delle estremità, più rara era la scomparsa totale delle ossa delle ultime falangi. Vennero riscontrati ma più raramente anche processi di ipertrofia ossea. Altro fatto che parla in favore dell'innervazione dell'osso con fibre nervose trofiche è il fatto che per lesioni nervose periferiche accanto ad alterazioni trofiche dell'osso vennero riscontrate alterazioni vaso motorie, sottigliezza e lucentezza della cute o fatti opposti ossia pelle rugosa desquamante, ipertricosi od ipotricosi, alterazione delle unghie, iper- od anidrosi.

Alcuni autori ammettono anche che le fibre sensitive abbiano funzione trofica, ma un rapporto tra alterazioni sensitive con alterazioni trofiche non è però sempre dimostrato e sono frequenti i casi di alterazioni trofiche senza alterazioni sensitive e se frequentemente esistono alterazioni trofiche associate a quelle sensitive è da ricordare che le fibre nervose simpatiche periferiche decorrono associate ai nervi periferici sensitivi.

Da quanto sopra le lesioni riscontrate nel nostro paziente rientrano nel multiforme quadro delle acrodistrofie e le alterazioni ossee, cutanee, del pigmento e delle unghie debbono con molta probabilità considerarsi dipendenti da

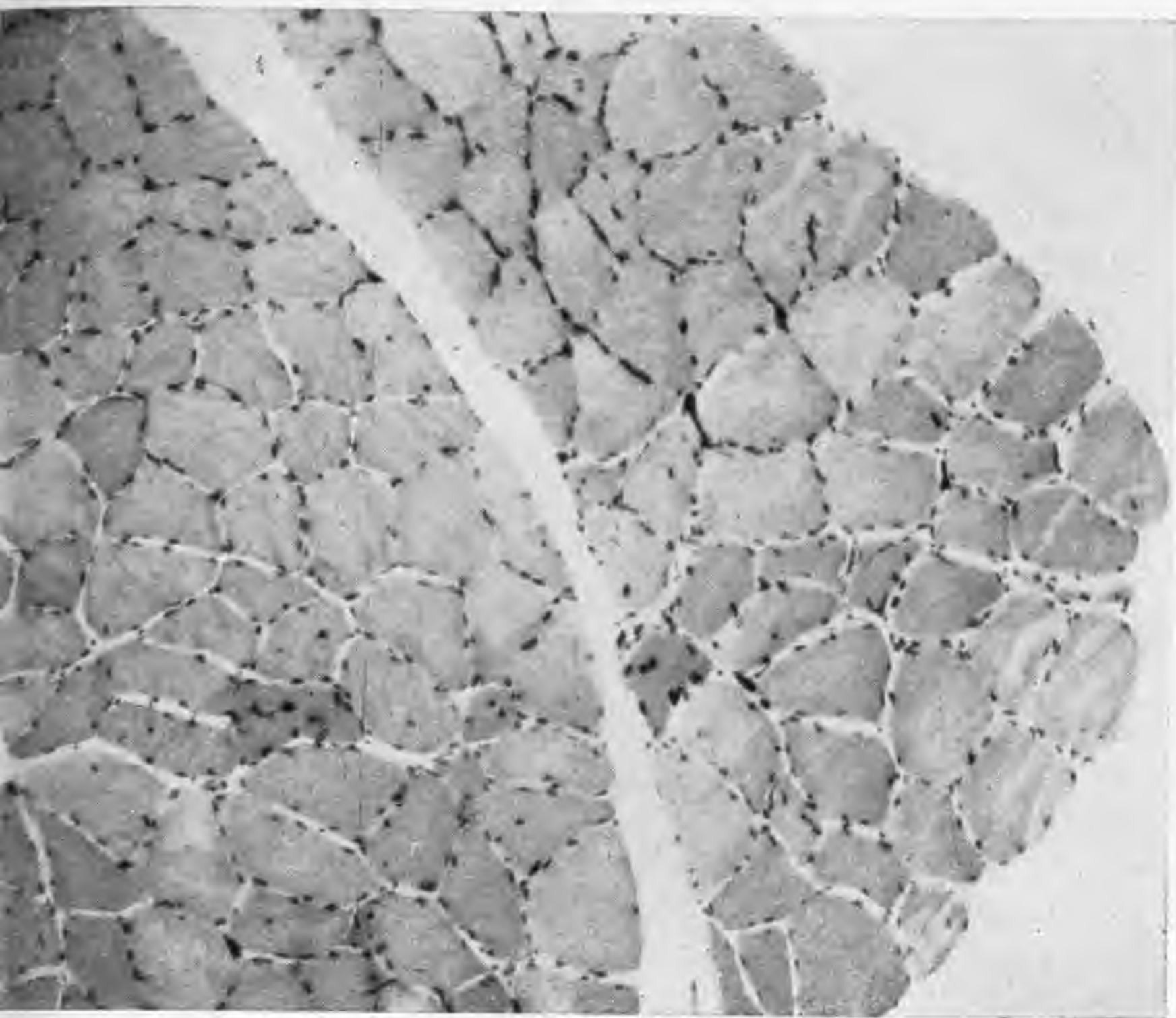



Fig. 1

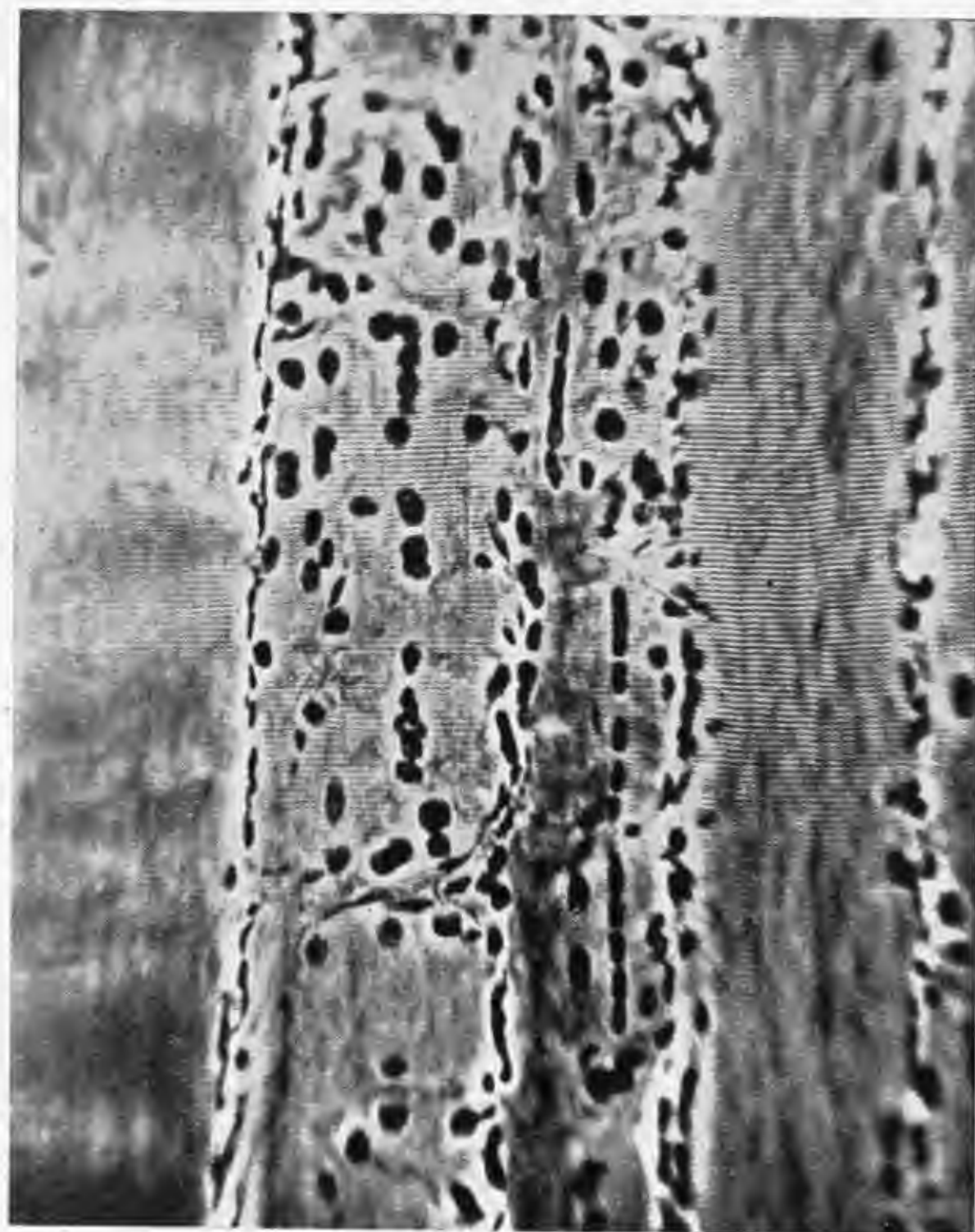



Fig. 2

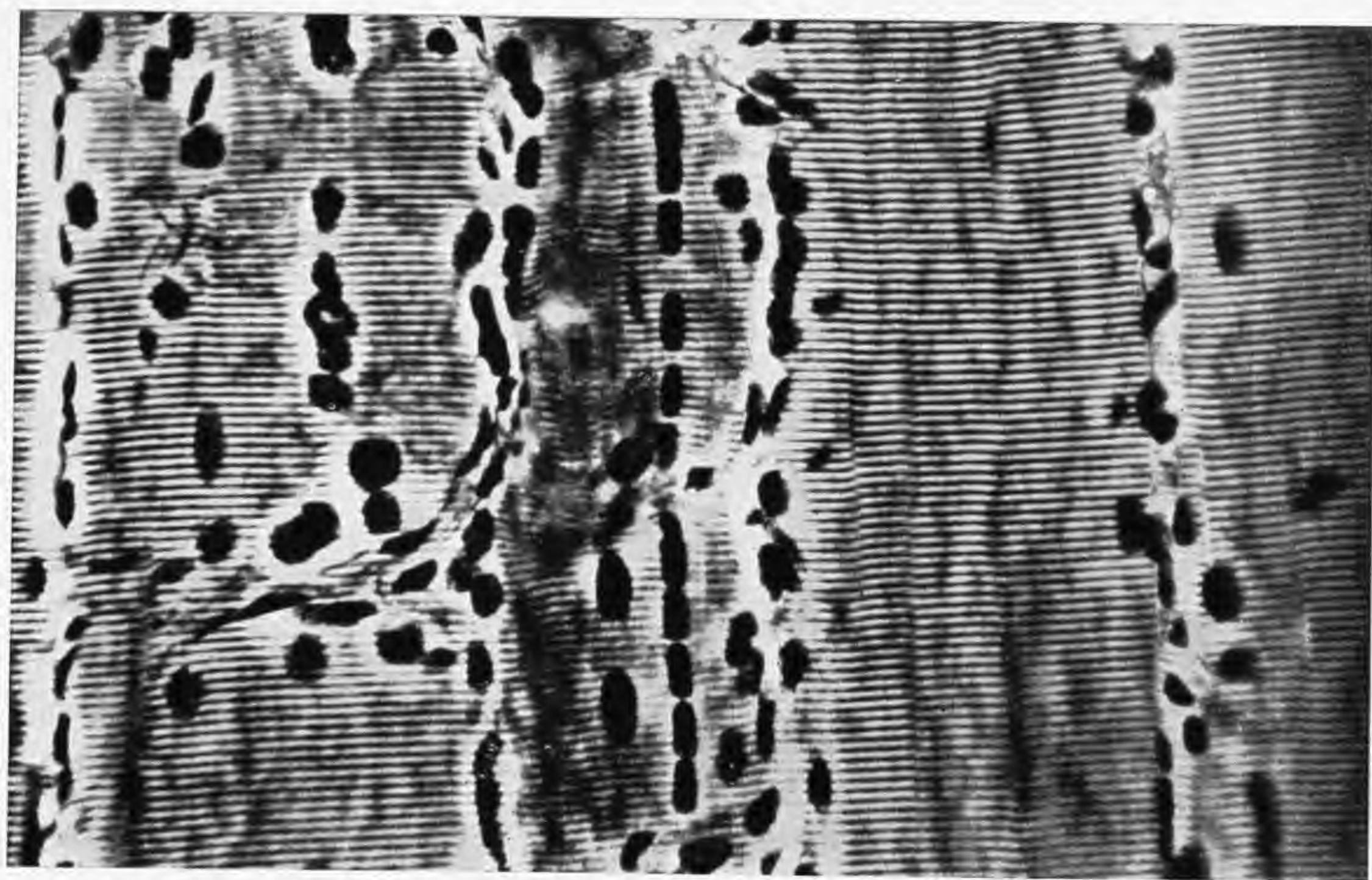



Fig. 3

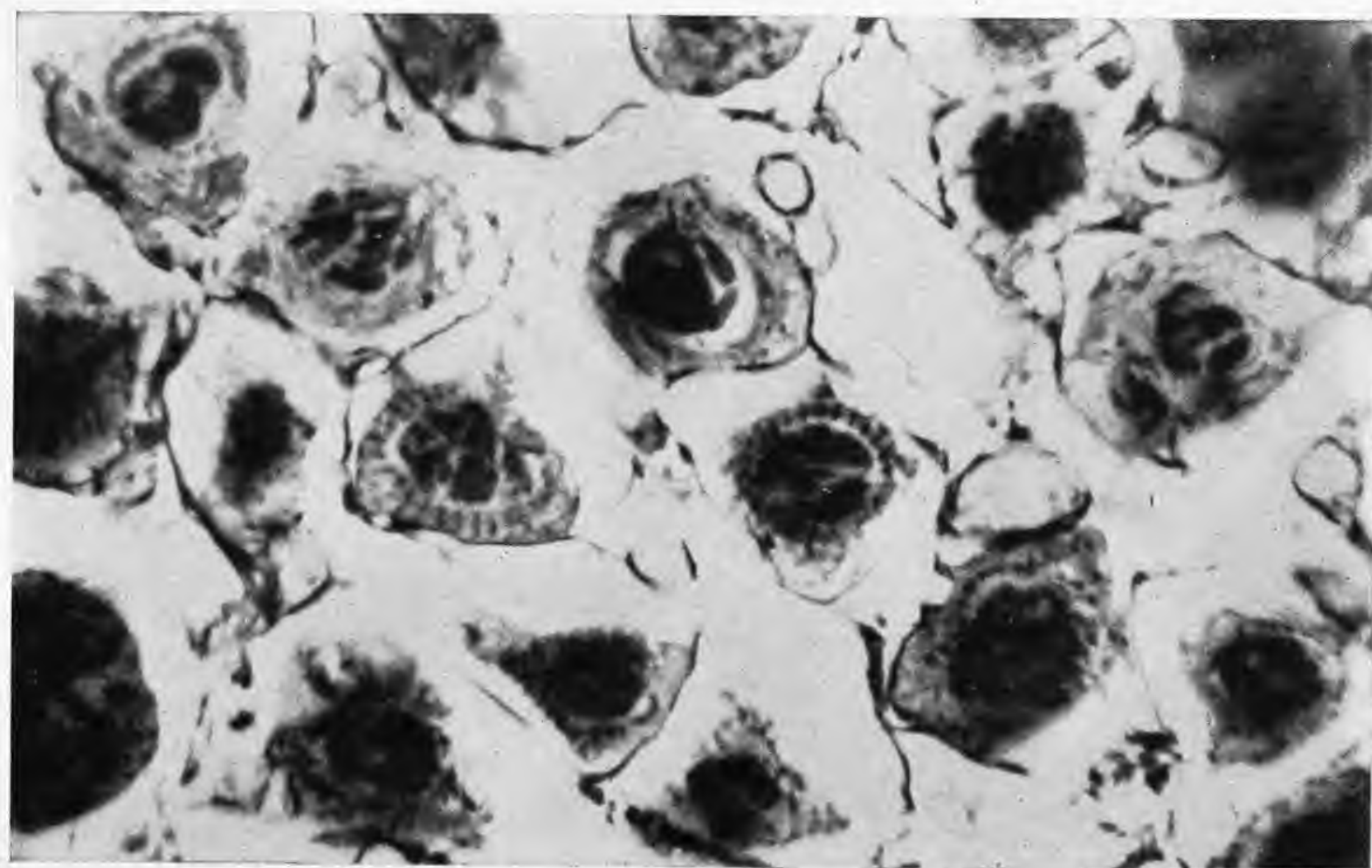



Fig. 4

lesioni dei nervi periferici o dei centri trofici ossia delle fibre trofiche periferiche o dei gangli delle catene simpatiche o delle radici anteriori o delle corna laterali del midollo o infine dei centri simpatici cerebrali. L'anatomia insegna che la catena laterale del simpatico è collegata al midollo spinale per mezzo dei rami comunicanti e le fibre nervose che uniscono il midollo al sistema simpatico prendono la loro origine nelle cellule della colonna di Clarke, cioè nel così detto tratto intermedio laterale della sostanza grigia del midollo spinale. Ogni fibra esce dal midollo insieme alle radici anteriori di un nervo spinale, decorre per un breve tratto nel tronco nervoso fornito dalla unione della radice anteriore con la posteriore e penetra in un ramo comunicante bianco che congiunge il tronco nervoso alla catena laterale simpatica. Le cellude della colonna di Clarke sono alla loro volta, come è noto dall'esperienza clinica di questo ultimo decennio, sotto l'influenza regolatrice del cervello e precisamente del diencefalo. Le cellule che regolano questa influenza formano gruppi cellulari che da vari Autori vengono situate nel tuber cinereum, nei corpi mammilari, nelle pareti e nel pavimento del terzo ventricolo, nel corpo sub talamico e nel corpo interpeduncolare. Mueller e Goering trattando delle localizzazioni dei centri nervosi vegetativi trofici affermano che date le frequenti associazioni di distrofie cutanee ed ossee con turbe secretrici e vasomotorie ne concludono che i nuclei centrali che esercitano una influenza trofica sulla cute, sulle unghie, sulle ossa, ecc. si trovano essi pure in corrispondenza delle pareti del terzo ventricolo (Hipothalamus).

L'esame clinico del nostro infermo nulla mette in particolare rilievo per sospettare lesioni periferiche o midollari, mentre la radiografia del cranio ha reso manifesto nuclei di calcificazione in corrispondenza della rocca petrosa sulla linea mediana ossia in un punto che corrisponde al diencefalo. Tali nuclei di calcificazione erano certamente la causa dell'alterato trofismo delle estremità per l'influenza che essi esercitavano sui centri di origine delle fibre trofiche.

L'importanza di questo caso è data dal fatto che esso viene ancora a confermare l'esistenza dei centri trofici, fatti che se non si sono potuti ancora sperimentalmente provare hanno avuto però la loro sanzione dalle osservazioni cliniche, ancora si deve affermare la grande importanza dello studio radiologico oltrechè della sella turcica anche delle regioni corrispondenti al diencefalo nella interpretazione delle acrodistrofie.

***

Mi piace infine ringraziare l'egregio primario prof. dott. E. Calcaterra che mi ha consigliato e diretto nella illustrazione di questo caso clinico.

BIBLIOGRAFIA.

GILBERT-BROUARDEL. *Nuovo Trattato di medicina*, vol. XXXIX.
BERTOLOTTI. *La diagnosi radiologica delle alterazioni dell'ipofisi.* Rivista crit. di Clin. Med., n. 21, 1921.
PENDE. *Endocrinologia.* Vallardi, 1921.
L. R. MUELLER. *Die Lebensnerven.* Julius Springer, 1924.
F. NEHL. *Ueber der Einfluss des Nervensystem auf den Pigmentgehalt der Haut.* Zeitschr. f. Klin. Med., Bd. 81, H. 1-2.

RIVISTA SINTETICA

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. VITTORIO ASCOLI

Lo studio della eccitabilità neuromuscolare in fisiologia e in clinica per mezzo della cronassia.

(Rivista Sintetica)

per il dott. GINO MELDOLESI, assistente.

In elettrodiagnostica si suole misurare l'eccitabilità di un nervo motore o di un muscolo dal valore della sua soglia galvanica, vale a dire dalla intensità minima di corrente continua che è necessaria per determinare, alla chiusura o alla apertura del circuito, la contrazione del muscolo, senza tener conto per nulla del tempo durante il quale la corrente agisce realmente sull'organo in esame. Tanto le modificazioni fisiologiche della eccitabilità neuro-muscolare, quanto le sue deviazioni od alterazioni patologiche vengono ricercate ed identificate appunto attraverso le modificazioni della soglia galvanica.

Nei suoi principii, questo metodo di indagine, il quale ormai è entrato nella pratica clinica da più di 40 anni, non è che la applicazione della legge di eccitazione di Dubois-Reymond, la quale si può riassumere nelle due seguenti proposizioni:

1) L'eccitazione prodotta da una corrente continua è relativa esclusivamente alle variazioni che si verificano, in più o in meno, nella intensità della corrente usata, e non al suo valore assoluto;

2) Le variazioni del tempo di passaggio della corrente attraverso l'organo in esame non entrano affatto in giuoco nel determinismo dei fenomeni di eccitazione; però, rimanendo eguale l'intensità di corrente usata, i fenomeni di eccitazione sono tanto più intensi quanto maggiore è la rapidità con la quale si stabiliscono le variazioni di potenziale, cosicchè la maggiore efficacia viene dimostrata appunto alla chiusura o alla apertura del circuito elettrico.

Se però il metodo elettrodiagnostico, direttamente derivato dalla legge di Dubois-Raymond, ha avuto rapida e generale diffusione tanto da divenire in breve uno dei metodi più comuni di diagnostica, le proposizioni teoriche sulle quali esso si fonda incontrarono, fin dai primi tempi, forte opposizione, specialmente in un gruppo di sperimentatori tedeschi (Fick, Engelmann, Helmholtz (1)), i quali, nel controllare le esperienze di Dubois-Reymond, non solo nel gastro-cnemio della rana dove questo fisiologo aveva limitato la sua ricerca, ma anche in altri muscoli e sopratutto in altre specie di animali, pòterono in un primo tempo facilmente dimostrare che la legge in questione ha valore soltanto per i muscoli striati dei vertebrati e, in genere, per tutti i muscoli a contrazione rapida. Invece i muscoli lisci dei vertebrati e la maggior parte dei muscoli volontarii degli invertebrati, i muscoli cioè a contrazione lenta, se ne allontanano sensibilmente, tanto che in essi si osserva con facilità una sensibile diminuzione della soglia di eccitabilità galvanica quando si aumenti, entro determinati limiti, la durata di passaggio della corrente; mentre al contrario, la soglia galvanica aumenta sensibilmente quando si usano correnti di minor durata. L'importanza di questi fatti apparve poi ancor maggiore in successive esperienze quando, per mezzo di apparecchi di maggiore precisione (pendolo di Helmholtz), fu possibile produrre ed usare, per i controlli, correnti di eccitazione brevissime, senza confronto, minori, per durata, di quelle che Dubois-Reymond determinava per mezzo di contatti comandati direttamente con la mano. Sperimentando con queste correnti, Fick poteva infatti stabilire, anche a proposito dei

(1) Per la bibliografia anteriore ai lavori di HOORWEG, vedi CREMER, *Die allgemeine Physiologie der Nerven*, in Nagel: Hdb. d. Physiologie, Braunschweig, 1909.

muscoli striati dei vertebrati, che, al di sotto di un determinato limite di durata, era necessario aumentare sensibilmente l'intensità della corrente per poter raggiungere la soglia di eccitazione quando si diminuiva contemporaneamente la durata del passaggio attraverso l'organo in esame, mentre, se si adoperavano correnti di maggior durata, era necessario uno stimolo elettrico di intensità sensibilmente minore.

Per quanto eseguite con tecnica imperfetta, queste esperienze lasciavano già intravvedere il fatto che, nei fenomeni di eccitazione, ha importanza non già la intensità della corrente usata ma bensì la sua quantità, vale a dire il prodotto fra intensità e tempo di applicazione. Ciononostante le conclusioni di Fick non vennero per nulla accettate dai contemporanei, anzi furono fortemente contraddette e contrastate come non probative, condotte senza rigorosità di metodo e con tecnica facilmente esposta a critica. Così solo in epoca più recente, quando già la neuropatologia aveva fondato sulla indagine elettrodiagnostica, e perciò uniformato alla legge di Dubois-Reymond, tutte le conoscenze sulla fisiopatologia dei nervi periferici, i concetti di Fick vennero ripresi in esame e portati ad ulteriore svolgimento. Modalità più adatte di tecnica, con le quali furono possibili misure scrupolosamente esatte, permisero infatti ad Hoorweg, e successivamente a Weiss, di dar loro precise conferme sperimentali e di raggiungere, nel problema, uno sviluppo di tale importanza, da arrivare alla dimostrazione del principio che la eccitabilità di un determinato organo o tessuto è sopratutto una funzione del tempo.

Hoorweg (1), per ottenere onde elettriche di brevità sufficiente a mettere in evidenza il rapporto che egli cercava fra fenomeni di eccitazione e tempo di passaggio della corrente, ricorse alle scariche di piccoli condensatori, partendo dal principio che, in un circuito di resistenza conosciuta e costante, condensatori carichi di un determinato potenziale danno origine a correnti di durata tanto minore, quanto più piccola è la loro capacità. Però, in queste condizioni di esperienza, data cioè la costanza del potenziale, le scariche di durata più breve danno luogo a variazioni di intensità più rapide, e quindi, secondo la legge di Dubois-Reymond, dovrebbero teoricamente dimostrare la maggiore efficacia di eccitazione. Le esperienze di Hoorweg nell'uomo, invece, dimostrarono un comportamento affatto opposto: a parità di potenziale, le capacità minori, che davano onde di eccitazione più rapide sì ma più brevi, dimostravano efficacia senza confronto minore, tanto che, se si voleva servirsene per raggiungere la soglia di eccitazione, in uno stesso muscolo si doveva aumentare, in proporzione, la intensità della scarica; mentre se, al contrario, si usavano capacità maggiori, si poteva scendere a intensità sensibilmente minori. Non era perciò la rapidità della scarica come voleva la legge di Dubois-Reymond ma la sua durata che, in funzione della intensità, aveva importanza nella produzione dei fenomeni di eccitazione.

Il rapporto che Hoorweg aveva potuto così stabilire fra importanza degli effetti eccitanti e durata della scarica, in funzione alla sua intensità, veniva dall'A. enunciato nella legge che va col suo nome e che può venire espressa dalla seguente equazione matematica:

$$P = a R + \frac{b}{C}$$

dove P è l'intensità della corrente di eccitazione, R la resistenza del circuito, C la capacità del condensatore usato e infine a e b due costanti sperimentali.

Però nel circuito, sul quale Hoorweg scaricava i suoi condensatori di capacità diversa, si trovava inserito l'individuo su cui si praticava l'esame, la cui resistenza variava non solo da soggetto a soggetto e da esperienza ad esperienza, ma poteva modificarsi anche nei successivi momenti della stessa esperienza, in rapporto a fattori del-

(1) Pflügers Archiv, vol. 37, pag. 433.

tutto inafferrabili. Perciò la resistenza del circuito di scarica dei condensatori non poteva in nessun modo venir misurata, e, in conseguenza, la durata della corrente da essi determinata veniva ad essere proporzionale ad un coefficiente affatto sconosciuto. Questi fatti infirmavano notevolmente il valore delle esperienze di Hoorweg, i cui risultati venivano necessariamente ad assumere non già un valore assoluto, ma bensì un valore del tutto relativo alle condizioni sperimentali, di volta in volta variabili.

Per evitare queste difficoltà G. Weiss (1), come avevano già tentato in precedenza Fleischl, v. Kries, Danilewsky, Keith Lucas ed aa., invece che ai condensatori, ricorse all'uso di correnti rettangolari brevissime, ottenute per mezzo di un ingegnosissimo dispositivo, il suo reotomo balistico, per mezzo del quale è possibile lanciare nel circuito di eccitazione correnti la cui durata è, a volontà, variabile fra i 2 e i 30 decimillesimi di secondo. Il reotomo balistico di Weiss è costituito da una carabina ad acido carbonico liquido, la quale, sparando, spezza successivamente due fili sottilissimi di rame, dei quali il primo, posto in derivazione sul circuito di utilizzazione, rompendosi permette alla corrente di eccitazione di passare attraverso il soggetto di esperienza, mentre il secondo, posto in serie col soggetto, rompendosi apre il circuito e perciò interrompe il passaggio alla corrente. La durata del passaggio di corrente è rappresentata dal tempo necessario al proiettile, la cui velocità è perfettamente nota, per superare la distanza fra i due fili, distanza che può essere variata a volontà dall'esperimentatore.

Le esperienze di G. Weiss confermarono, nei risultati, tanto quelle più antiche di Fick e di Engelmann, quanto quelle di Hoorweg, dimostrando che la soglia galvanica di un determinato organo diminuisce quando aumenta proporzionalmente la durata di passaggio della corrente, mentre viceversa aumenta quando si diminuisce la durata della corrente stessa. Questo comportamento sperimentale viene da Weiss contemplato nella sua legge generale della eccitabilità, la quale stabilisce che una data quantità di corrente ($Q = it$), per raggiungere la soglia della eccitabilità di un determinato organo, deve mettere in giuoco una determinata quantità di elettricità a, la quale è caratteristica per l'organo in esame, più una quantità di elettricità supplementare, che è rappresentata dal prodotto del tempo t (durata di passaggio della corrente di eccitazione) per la intensità b, altra costante di esperienza, caratteristica dell'organo esplorato. A questo modo, la legge di Weiss trova la sua enunciazione matematica nella seguente equazione:

$$i\ t = a + b\ t,$$

dalla quale appare chiaramente:

1) che è possibile determinare la eccitabilità di un organo (misurare cioè la quantità minima di corrente necessaria alla sua stimolazione) anche senza conoscere la resistenza del circuito di eccitazione, purchè si conoscano l'intensità e la durata di passaggio della corrente, vale a dire dei coefficienti che in pratica sono perfettamente misurabili;

2) che non può essere presa come caratteristica dell'eccitabilità di un organo la intensità della corrente necessaria alla sua eccitazione, in quanto dalla formula di Weiss si deduce che $i = \frac{a}{t} + b$ cioè che l'intensità di corrente necessaria alla eccitazione di uno stesso organo può variare di volta in volta, in quanto dipende non solo dal tempo di passaggio della corrente (t), ma anche dal valore variabile dei due coefficienti sperimentali a e b. Un'altra prova sperimentale contro i postulati di Dubois-Reymond.

Lasciati a questo punto da Weiss, gli studii furono ripresi da Lapicque (2), il quale, ripetendo le esperienze e sopratutto allargandole ad altri muscoli (muscoli liscii) e ad

(1) Archives italiennes de biologie, vol. 35.

(2) M. e L. Lapicque. Journal de Physiologie et de Pathologie générale, 1903, pag. 852, 1002; luglio 1907, luglio 1908.

altre specie di animali (invertebrati), potè giungere a dimostrare che la legge di Weiss non ha valore assoluto e generale, ma è affatto approssimativa e corrisponde solamente a quei fenomeni di eccitazione che sono contenuti entro determinati limiti di esperienza. Esiste infatti una *intensità liminare*, al disotto della quale non si può scendere ulteriormente anche se si aumenta all'infinito la durata di passaggio della corrente: questa intensità liminare corrisponde alla soglia di eccitabilità galvanica che si determina col metodo classico di elettrodiagnosi. Esiste d'altra parte un limite di tempo, il *tempo critico*, al di sotto del quale ogni eccitazione rimane inefficace, anche se si aumenta all'infinito l'intensità della corrente. In ogni caso, neppure se noi ripetiamo esattamente le condizioni in cui Weiss ha sperimentato, neppure se, invece dell'intensità, noi consideriamo le quantità di corrente in rapporto ai tempi di passaggio, neppure in questo caso troviamo che la legge abbia una validità generale per tutti i fenomeni di eccitazione. Se infatti in un diagramma noi esprimiamo con l'ascisse la durata dei tempi di passaggio e con la ordinata le quantità rispettive di elettricità impiegate per la stimolazione, il rapporto fra quantità e tempo di passaggio, secondo la legge di Weiss, dovrebbe venire espresso da una retta a direzione obliqua verso l'alto e l'esterno, iniziante approssimativamente dall'angolo del diagramma. Nella realtà dei fatti invece, quando si tratta di valori minimi o di valori massimi, tanto di intensità quanto di tempo di passaggio, vale a dire quando consideriamo l'inizio e il termine della linea, noi vediamo la retta calcolata da Weiss trasformarsi in una curva molto complicata, la quale presenta all'inizio una forte inflessione verso il basso (tempi di passaggio più corti) e al termine una netta incurvatura verso l'alto (tempi di passaggio più lunghi). In corrispondenza a queste due incurvature, il rapporto fra quantità e tempi di passaggio non è più diretto e perciò la legge di Weiss perde ogni validità: questa è limitata solo al tratto intermedio, vale a dire ai tempi di passaggio di valore medio.

Inoltre, analizzando più diligentemente i risultati sperimentali, Lapicque potè mettere in evidenza che, variando alcune delle condizioni di esperienza e sopratutto la forma, la superficie, e la distanza degli elettrodi, si possono ottenere, anche in uno stesso organo, valori diversi della soglia galvanica di eccitazione (intensità), mentre, ciononostante, si mantiene immutato il valore dei due coefficienti a e b, e sopratutto il loro rapporto a/b, il quale si modifica solamente nel caso in cui varii l'eccitabilità dell'organo in esame. Per queste ragioni Lapicque propone di assumere in pratica questo rapporto a/b come caratteristica dell'eccitabilità. I fattori a e b rappresentano rispettivamente una quantità e una intensità di corrente, perciò il rapporto a/b rappresenta un tempo di passaggio, e precisamente, secondo le deduzioni matematiche di Lapicque, il *tempo minimo di passaggio necessario ad ottenere l'eccitazione, quando si usi una corrente di intensità doppia della soglia galvanica* (reobase). Questo tempo di passaggio è la cronassia.

Tecniche e metodi diversi per la determinazione della cronassia.

Per determinare la cronassia di un organo è indispensabile conoscere il valore della soglia di eccitabilità galvanica, o reobase, per cercare poi il tempo minimo di passaggio necessario ad ottenere la eccitazione mediante una intensità doppia della reobase: purchè si mantengano perfettamente eguali le condizioni di esperienza, si otterrà il valore della cronassia.

In generale, salvo casi eccezionali o patologici, la cronassia nei muscoli dei vertebrati è rappresentata da frazioni di secondo inferiori al millesimo: per avere un'idea della loro brevità, basta pensare che un batter di ciglio rappresenta un tempo non inferiore al decimo di secondo. Per ottenere tali correnti, e sopratutto per misurarne esattamente la durata, bisogna ricorrere o a speciali reotomi, o ai condensatori.

I reotomi in genere, hanno il vantaggio di dare direttamente il valore dei tempi di passaggio corrispondenti alla cronassia. Però il loro maneggio è molto complicato, an-

che cogli apparecchi più perfezionati, tanto che non si può averne quella rapidità di esperienza, che è indispensabile, specialmente in clinica, per ricerche in serie.

Fra i reotomi, il più preciso, se non il più rapido di maneggio, è quello balistico di Weiss che ognuno può montare con facilità anche da sè: oltre a questo abbiamo il *cronassimetro di Lapicque*, *l'egersimetro di Strohl* (1), *l'apparecchio a caduta di Gildemeister* (2), il *pendolo di Helmholtz*, il *cronassimetro di Boruttau* (3).

Ad eccezione del cronassimetro di Boruttau, tutti i reotomi sono in genere basati sullo stesso principio: un corpo animato da grande velocità (proiettile di fucile, massa metallica cadente dall'alto, indice spostantesi a scatto su di un quadrante) incontra successivamente, sul suo cammino, due contatti posti a distanza diversa fra loro e li abbassa. Di questi due contatti, il primo stabilisce il passaggio della corrente attraverso il circuito di eccitazione, il secondo lo interrompe. La durata di passaggio della corrente lanciata attraverso l'organo in esame è in diretta dipendenza della distanza che separa fra loro i due contatti e della velocità del mezzo che successivamente li abbassa: questa durata può essere variata a volontà aumentando o diminuendo la distanza fra i due contatti. Invece il cronassimetro di Boruttau, nel modello più recente applicabile ai comuni pantostati, è formato da due anelli metallici concentrici, dei quali l'uno è fisso, l'altro è in diretta connessione con l'asse del motorino del pantostato, del quale segue il movimento rotativo. Ambedue gli anelli contengono un circuito elettrico la cui estensione può essere variata a volontà, tanto da comprendere segmenti maggiori o minori della circonferenza. La corrente passa attraverso il reotomo soltanto quando i due circuiti vengono fra loro a corrispondere e per tutto il tempo in cui questa corrispondenza si mantiene. Per una data lunghezza dei circuiti e per una determinata velocità di rotazione, ad ogni giro completo della piastra mobile si otterrà un passaggio di corrente di durata determinata, il quale verrà poi a ripetersi ad ogni giro successivo. In questo modo la corrente prodotta non sarà unica, ma ripetuta con regolarità, e determinerà perciò nel muscolo non già una scossa ma un tetano. Variando opportunamente sia la lunghezza dei due circuiti, sia la velocità di rotazione del motorino, si vengono ad ottenere serie regolari di scariche brevissime, la cui durata può essere, a volontà, diversa, e variare anche per differenze dell'ordine del millesimo di secondo (sigma).

Per usare invece i condensatori, che permettono una maggiore rapidità di determinazione sarebbe indispensabile conoscere la resistenza del circuito in cui i condensatori si scaricano, senza di che la ricerca perde ogni valore assoluto.

Doumer (4) e Cluzet (5), che nelle loro esperienze non hanno tenuto conto di questo, e, pur usando i condensatori, si sono accontentati di una tecnica del tutto analoga a quella classica dell'elettrodiagnostica, sono andati incontro a notevoli errori di esperienza e di giudizio. A proposito però delle esperienze di Hoorweg abbiamo già veduto come, inserendo nel circuito di scarica un tessuto animale, quello cioè di cui si vuole misurare l'eccitabilità, le resistenze del circuito non solo vengono ad aumentare notevolmente ma anche diventano essenzialmente variabili, tanto che la loro misura riesce, anche di volta in volta, praticamente impossibile. Difficoltà di tecnica questa che Hoorweg ha tentato invano di superare e di cui solo Lapicque ha dato una pratica soluzione. Questo A. (6) infatti ha potuto mettere in evidenza che, trattandosi di dover determinare non già dei valori assoluti, ma delle caratteristiche di eccitabilità relative all'organo su cui si esperimenta, non è indispensabile conoscere esattamente la resistenza del circuito, ma solo essere sicuri che i condensatori, in esperienze successive e diverse, si

---

(1) Journ. de radiologie et d'électrologie, 1921, 5/289.

(2) Pfl. Arch., 131, 1910.

(3) Ztschr. f. Psychiatrie, 1922.

(4) Ann. d'électrobiologie, 1910/21.

(5) C.-R. Soc. Biologie, 9 novembre 1901, 18 gennaio 1902, 23 febbraio 1907; Thèse de Paris (Fac. de Sciences), 1905.

(6) Journ. de Physiol. e Pathol. gén., gennaio 1911.

scaricano in un circuito di resistenze praticamente stabili. Allora egli ha proposto di stabilizzare il circuito mettendo in serie col soggetto una resistenza di valore tanto elevato (10000 Ohm), al cui confronto le eventuali variazioni delle resistenze individuali diventano praticamente trascurabili. Avuto così un circuito a resistenza praticamente stabile, egli volle assicurarsi se, in realtà, i risultati sperimentali di misura ottenuti mediante i condensatori erano veramente attendibili, vale a dire se, e in quale proporzione, essi erano comparabili con quelli che si potevano avere parallelamente usando per la misura un metodo di provata esattezza, quale il reotomo balistico di Weiss. A tale scopo, egli eseguì una lunga serie di esperimenti: di un dato organo egli determinò la cronassia dapprima mediante la pistola di Weiss, poi mediante i condensatori: confrontando i valori così ottenuti, egli potè constatare che, fra il valore assoluto di tempo misurato dal reotomo di Weiss e il prodotto della capacità del condensatore corrispondente alla cronassia moltiplicato per il valore delle resistenze addizionali di stabilizzazione inserite, esisteva un rapporto costante, eguale a 0,37. In questo modo veniva dimostrato che la cronassia può esattamente venir determinata anche mediante i condensatori. Una volta determinata la capacità minima C necessaria per raggiungere la soglia di eccitabilità col potenziale doppio a quello della reobase, basta moltiplicare questa capacità espressa in farad per la resistenza addizionale espressa in Ohm (R) e per il coefficiente fisso 0,37: si avrà la cronassia t espressa in sigma, cioè in millesimi di secondo. La operazione praticamente viene fatta mediante la seguente formula:

$$t = C \times R \times 0{,}37.$$

Per un apparecchio di cronassimetria, sono indispensabili:

1) un reotomo o una cassetta di condensatori di capacità diverse;

2) una sorgente di corrente continua costante, il cui potenziale sia regolabile per mezzo di un riduttore privo di autoinduzione;

3) una resistenza da aggiungere al circuito per stabilizzarlo: questa resistenza addizionale deve raggiungere almeno i 10000 Ohm anche per esperimentare sugli animali;

4) degli elettrodi impolarizzabili, di cui uno, indifferente, a grande superficie, va tenuto fisso o nella bocca o sul petto dell'animale, l'altro, più piccolo e mobile (l'elettrode differenziato) viene spostato qua e là sui diversi punti dell'organo da esplorare.

La cronassia in fisiologia.

Lo studio della cronassia nel campo della fisiologia è opera, per la massima parte, di L. Lapicque e della sua scuola. Notevoli contributi hanno portato anche Bourguignon e Bremer nel campo della fisiologia neuro-muscolare, H. Frédéricq nei problemi inerenti la cronassia del cuore.

Iniziate nel gastro-cnemio della rana, le ricerche sulla cronassia sono state in seguito estese ai muscoli e ai nervi motori più diversi nelle diverse specie di vertebrati e di invertebrati, quindi ai nervi sensitivi (1), ai nervi di arresto (1), ai nervi vasomotori (2), ai nervi pigmentomotori (3) ai nervi secretori (4). Si esperimentò anche sul cuore, ricercando la cronassia tanto del miocardio quanto del tessuto specifico e dei nervi regolatori, vago e simpatico. Le esperienze di L. Lapicque (5) sui protozoi contrattili e sulle cellule vegetali (sensitiva) lasciano intravedere nuovi campi e nuovi problemi, e fanno pensare che la cronassimetria possa rappresentare un mezzo prezioso di indagine in ogni manifestazione della materia vivente, in rapporto alla irritabilità.

---

(1) L. e M. Lapicque. C.-R. Soc. Biologie, 1° giugno 1910; C.-R. Académie de Sciences, 1° luglio 1912.

(2) Lapicque e Boigey. C.-R. Soc. Biologie, 2 marzo 1912.

(3) Koenigs. Thèse de Sciences. Parigi 1916.

(4) Waller. Trav. d. lab. de Physiol. de la Sorbonne, 1914.

(5) L. Lapicque e Fauré Frémiet. C.-R. Soc. Biol., 7 giugno 1913.

Anche però allo stato attuale delle conoscenze la cronassimetria ci mette in grado di studiare problemi di importanza fondamentale, tanto in fisiologia generale, quanto in fisiologia animale: con essa infatti noi siamo nella possibilità di caratterizzare le diverse manifestazioni della eccitabilità in una misura esatta e di valore assoluto. È ormai una vasta messe di fatti acquisiti alla scienza, fatti di alto interesse per il fisiologo, e che, per di più, trasportati in patologia e anche in clinica, vi hanno trovato esatta rispondenza e talora anche ulteriore sviluppo. Nel campo della funzione neuro-muscolare, si può dire, senza timore di smentita, che la cronassia realizza le condizioni più favorevoli alla indagine, tanto in fisiologia quanto anche in clinica, e per la sua relativa facilità di tecnica, e sopratutto per la sua precisione e nettezza di risultati. Passiamo in un rapido esame i risultati più importanti ottenuti nel campo della fisiologia:

1) La cronassia, per un determinato organo o tessuto, costituisce una costante di tempo assolutamente indipendente dalle diverse modalità o contingenze sperimentali. Essa viene influenzata solo dalla temperatura, però in quanto questa modifica parallelamente la eccitabilità (2). Diminuzioni di temperatura determinano, parallelamente, aumento della cronassia e diminuzione della eccitabilità.

2) La cronassia caratterizza la eccitabilità dell'organo in esame, con la quale essa si modifica in proporzione inversa. In genere, esiste uno stretto rapporto fra valore delle cronassia e rapidità funzionale dell'organo: l'una aumenta in senso proporzionalmente inverso al valore dell'altra, tanto che si riferisca alla funzione muscolare, quanto che riguardi la funzione nervosa e neuro-muscolare.

a) *rapporto fra cronassia del muscolo e rapidità di contrazione.* — È risaputo che ogni muscolo, in condizioni normali, si contrae con una scossa la quale ha forma e durata costanti e determinate, tanto che queste possono venire considerate come una vera e propria caratteristica funzionale del muscolo in questione. Di fatto, mentre la entità e la ampiezza della contrazione sono, in genere, in rapporto diretto col numero delle fibre di cui il muscolo si compone e con la qualità e la grandezza dello stimolo, la forma e la rapidità della scossa sono affatto indipendenti dalle modalità di eccitazione e riproducono solo le condizioni anatomiche e funzionali della fibra, vale a dire il suo stato istologico, strutturale, fisico-chimico, funzionale, ecc. È possibile, dalla forma e dalla durata della scossa muscolare, stabilire una classificazione funzionale dei diversi muscoli nelle diverse specie animali: distinguere cioè dei *muscoli rapidi* (muscoli striati dei vertebrati) i quali hanno un tempo di latenza molto breve, una capacità di contrarsi e di decontrarsi rapidamente e vivacemente, sono scarsamente provvisti di sarcoplasma, hanno struttura prevalentemente fibrillare e funzione prevalentemente contrattile: e dei *muscoli lenti* (muscoli lisci dei vertebrati e molti dei muscoli volontarii degli invertebrati) il cui tempo di latenza è considerevole, la contrazione e la decontrazione sono prolungate e torpide, sono largamente provvisti di sarcoplasma ed hanno funzione prevalentemente tonica. Determinando la cronassia in questi diversi gruppi di muscoli (1), si possono mettere in evidenza, caso per caso, differenze notevoli, le quali però dimostrano un comportamento affatto parallelo al variare dei caratteri di forma e di durata descritti, tanto che, se noi vogliamo rivedere la classificazione funzionale dei diversi muscoli già enunciata prendendo come base le differenti cronassie riscontrate, noi non veniamo a variare per nulla gli aggruppamenti già stabiliti secondo l'analogia dei caratteri, anche se noi aggiungiamo il criterio della cronassia. Solo, in base alla maggiore precisione del metodo di indagine, la classificazione in gruppi acquista precisione e nettezza senza confronto maggiori. Muscoli a contrazione rapida hanno infatti piccole cronassie, mentre le maggiori cronassie sono dimostrate dai muscoli a contrazione lenta. Nell'ambito di questi due gruppi estremi però, la cronassia dimostra

(1) L. e M. Lapicque. C.-R. Soc. Biologie, 7 maggio 1912; Académie des Sciences, 10 luglio 1911.

(2) Filon. *Influence de la température sur les coefficients d'excitabilité.* Diplome d'études supérieurs. Parigi, 1911.

una gamma ricchissima ed estesa di valori intermedii, i quali caratterizzano proprietà fisiologiche diverse e particolari per i diversi muscoli della serie animale. Citiamo qualche esempio e qualche dato, riportando per ciascun caso, oltre al valore della cronassia, la durata rispettiva della scossa muscolare, come prova sia della diversità dei valori che, nei diversi muscoli dei diversi animali, la cronassia può dimostrare, sia il parallelismo che Lapicque ha messo in evidenza fra le variazioni della caratteristica di eccitabilità (cronassia), la durata della scossa muscolare e le diversità di struttura e di funzione (prevalenza dell'attività tonica sarcoplasmatica, o della attività fibrillare contrattile).

Muscolo	Animale	Cronassia in secondi	Durata della scossa in secondi
deltoide	uomo	0″,00008 - 0″,00016	0″,10
gastrocnemio	rana	0″,0003	0″,30
muscolo del piede	lumaca	0″,0048	0″,30
cuore	testuggine	0″,0082	0″,30
pinza	gambero	0″,03	5″,—
stomaco	rana	1″,—	15″,—

b) *rapporti fra cronassia del nervo e velocità di trasmissione degli stimoli.* — Ogni nervo possiede una particolare lunghezza di onda nervosa e una particolare rapidità di trasmissione della eccitazione: la rapidità di trasmissione dell'eccitazione nervosa è, in genere, inversamente proporzionale alla durata dell'onda. La cronassia, con i suoi diversi valori, classifica anche i diversi nervi (sensitivi, motori) allo stesso modo che la durata dell'onda nervosa, vale a dire in senso inverso alla rapidità di trasmissione dello stimolo. Nervi ad onda di eccitazione maggiore, e perciò provvisti di minore velocità di trasmissione, presentano cronassie maggiori e, viceversa, le cronassie più piccole sono proprie dei nervi a conduzione rapida e ad onda di eccitazione più piccola.

c) *rapporto fra cronassia del muscolo e del suo nervo da un lato e rapidità della funzione neuro-muscolare.* — In ogni complesso neuro-muscolare esiste un costante parallelismo fra velocità di trasmissione dell'eccitazione lungo il nervo motore e rapidità di contrazione del muscolo corrispondente: in genere questi due fattori stanno fra loro in rapporto proporzionale diretto (1). Anche rispetto alla cronassia esiste un costante parallelismo fra nervo e muscolo: di più il valore della cronassia, tanto del nervo quanto del muscolo, presenta un rapporto costante, proporzionalmente inverso, al valore dei due fattori velocità di trasmissione da parte del nervo e rapidità di contrazione del muscolo. Quanto più rapido si dimostra il complesso neuro-muscolare sia nella trasmissione della eccitazione da parte del nervo che nella contrazione del muscolo, tanto minore risulta la cronassia e del nervo e del muscolo.

Da quanto abbiamo esposto, la cronassia deve essere considerata non solo come una misura diretta della eccitabilità del muscolo, del nervo o del complesso neuromuscolare, ma anche una caratteristica, la quale varia in modo esattamente parallelo al variare delle altre caratteristiche di struttura e di funzione dell'organo in esame: essa perciò può servire a caratterizzarne non solo l'eccitabilità ma, indirettamente, anche tutte le altre proprietà anatomiche e funzionali.

3) Normalmente muscolo e nervo motore hanno la medesima cronassia (2): il rapporto fra cronassia del nervo e cronassia del muscolo corrispondente è, di norma, eguale all'unità. Quando, in casi patologici o sotto l'influenza di determinati agenti, per esempio veleni, vengono a prodursi alterazioni funzionali del nervo o del muscolo, la cronassia si modifica parallelamente e in rapporto proporzionale alla entità delle alterazioni. Se l'alterazione è contemporanea e di eguale entità in tutti e due gli elementi, nervo e

(1) Carlson. Am. J. of Physiology, XV-2.
(2) L. e M. Lapicque. C.-R. Soc. Biol., 26 maggio 1906.

muscolo, le modificazioni della cronassia appaiono nella stessa entità a carico del nervo e a carico del muscolo. Quando invece la influenza sui due organi è diversa e quindi le alterazioni sono in essi diverse e dissociate, modificazioni dissociate e differenti si osservano anche a carico della cronassia del nervo e del muscolo; viene così a modificarsi il rapporto fra cronassia del nervo e cronassia del muscolo, fino a che questo rapporto assume valori superiori all'unità. La funzionalità del complesso neuro-muscolare è possibile solamente nel caso in cui si mantenga normale il rapporto fra cronassia del nervo e cronassia del muscolo: modificazioni di questo rapporto sono compatibili con la integrità della funzione neuro-muscolare limitatamente al caso che con esse il rapporto rimanga inferiore a 2. Se la alterazione dissociata dei due organi è tanto profonda che il rapporto fra le loro due cronassie superi la cifra 2, la funzione neuro-muscolare viene abolita, avendosi il fenomeno che in fisiologia si chiama curarizzazione (1). Il muscolo non risponde più alla stimolazione del suo nervo, pur non avendo perduto completamente la sua eccitabilità. Si ha in questi casi la compromissione della attività neuro-muscolare (paralisi motoria), non tanto in conseguenza alla gravità delle alterazioni stabilite in ciascuno dei due organi, ma solo per eterocronismo tra nervo e muscolo. Il meccanismo di queste paralisi da eterocronismo può essere diverso, a seconda che esso si stabilisce per influenza di fattori che agiscono sul nervo o sul muscolo in modo eguale o in modo dissociato, in senso eccitante o in senso deprimente. Se l'agente agisce egualmente tanto sul nervo quanto sul muscolo, alterandone egualmente l'eccitabilità e modificando perciò in modo eguale e parallelo la cronassia tanto del nervo quanto del muscolo, le cronassie di ciascuno di essi sono alterate progressivamente, ma però il loro rapporto si mantiene normale o quasi: la funzione sinergica del complesso neuro-muscolare allora si mantiene a lungo e cioè fino al momento in cui nervo e muscolo hanno perduto completamente o quasi la loro eccitabilità. Se invece l'agente che noi usiamo agisce in modo diverso e dissociato sul nervo e sul muscolo e quindi sulle loro cronassie, la curarizzazione può sopravvenire ancora in un momento in cui nervo e muscolo, separatamente presi, sono ancora eccitabili: solo perchè il rapporto fra le due cronassie ha raggiunto e superato il valore 2. Di più la curarizzazione si può avere anche in casi dove il rapporto si altera non già in seguito a diminuzione, ma anche in seguito ad aumento dissociato della eccitabilità del nervo e del muscolo e precisamente quando la cronassia di uno di essi sia divenuta metà della norma, anche se la cronassia dell'altro è rimasta affatto inalterata. Diamo qualche esempio: Il curaro aumenta la cronassia del muscolo (2), mentre lascia intatta la cronassia del nervo: nell'avvelenamento da curaro, noi assistiamo, nelle fasi successive, all'aumento progressivo della cronassia muscolare, mentre la cronassia del nervo rimane del tutto normale: il muscolo risponde alle stimolazioni del suo nervo fino al momento in cui la sua cronassia ha raggiunto un valore doppio del valore della cronassia del nervo: a questo punto il muscolo diventa insensibile agli stimoli che gli si inviano attraverso il nervo, mentre rimane tuttora eccitabile per via diretta. La fisostigmina (3) e la veratrina (4) invece, pur lasciando anch'esse intatta la eccitabilità nervosa e agendo direttamente ed esclusivamente sul muscolo, lo fanno in senso inverso al curaro, cioè aumentandone la eccitabilità e diminuendone proporzionalmente la cronassia. Nell'avvelenamento da fisostigmina e da veratrina si determina pure la curarizzazione per eterocronismo, però a partire dal momento in cui il muscolo, aumentando progressivamente la sua eccitabilità, viene a raggiungere una cronassia metà di quella del nervo, rimasto di eccitabilità assolutamente normale. Il muscolo paralizzato in queste condizioni, alla eccitazione diretta si dimostra nettamente sovraeccitabile e presenta una cronassia metà del normale.

---

(1) L. e M. Lapicque. C.-R. Soc. Biol., 1906 (9 giugno); 1908 (26 dicembre); 1912 (72, 283).

(2) Id. C.-R. Soc. Biol., 11 giugno 1910.

(3) Id. C.-R. Soc. Biol., 27 aprile 1912.

(4) Id. C.-R. Soc. Biol., 17 febbraio 1912.

La stricnina (1) al contrario lascia intatta la cronassia del muscolo e agisce esclusivamente sul nervo, aumentandone la eccitabilità e diminuendone per conseguenza la cronassia: nell'avvelenamento progressivo, l'eccitabilità del nervo aumenta, di momento in momento, sempre più: a un certo punto, quando la eccitabilità del nervo viene ad essere talmente aumentata che la sua cronassia è ridotta alla metà del valore normale e perciò alla metà della cronassia del muscolo rimasto inalterato, da un quadro di notevole ipereccitabilità del preparato neuromuscolare si passa improvvisamente alla paralisi che si stabilisce mentre il muscolo, alla eccitazione diretta, dimostra eccitabilità e cronassia perfettamente normali. La scopolamina (2) agisce invece contemporaneamente sul nervo e sul muscolo, però in senso inverso, diminuendo la cronassia del nervo ed aumentando quella del muscolo: l'isocronismo, sotto l'azione di questo veleno, viene ad essere alterato molto rapidamente e si ha facilmente la curarizzazione.

Queste esperienze ci dimostrano che l'optimum funzionale per ogni complesso neuromuscolare è rappresentato dall'isocronismo, vale a dire dalla condizione in cui muscolo e nervo possiedono la medesima cronassia: basta fra le due cronassie un leggero grado di eterocronismo, vale a dire un rapporto eguale o superiore a due, per abolire la funzione e determinare la paralisi di moto, anche se la eccitabilità di ciascuno dei due elementi, isolatamente presi, risulta normale oppure solo scarsamente alterata.

4) Anche per la normale funzione del sistema nervoso è indispensabile l'isocronismo fra neuroni contigui ed associati: la trasmissione degli stimoli attraverso le vie nervose o verso l'organo terminale, è condizionata all'isocronismo dei singoli elementi attraverso i quali la trasmissione deve compiersi (4).

5) La rapidità di trasmissione degli stimoli da parte di un nervo, misurata indirettamente attraverso la sua cronassia, è direttamente proporzionale al diametro delle sue fibre (3).

6) La cronassia di un organo determinato ha valore eguale, o di poco diverso, in tutti gli individui di una stessa specie, a somiglianza di quanto si verifica per le dimensioni e per gli indici dell'organo stesso.

7) La legge dell'isocronismo vale anche per il cuore: cronassia dei ventricoli e cronassia delle orecchiette sono, in condizioni normali, eguali: questo isocronismo non si modifica neppure in presenza di dissociazione atrio-ventricolare di origine tossica (5). La cronassia del fascio di His e delle fibre di Purkinje è diversa dalla cronassia tanto del ventricolo quanto dell'orecchietta e precisamente tre volte maggiore (6). Il rapporto 3:1 fra cronassia del sistema specifico di conduzione e cronassia del miocardio, tanto ventricolare quanto atriale, è condizione essenziale per la trasmissione normale degli stimoli attraverso il sistema specifico e da esso al miocardio. Quando questo rapporto varia, diventando maggiore, insorge una dissociazione atrio-ventricolare, come si osserva nell'avvelenamento da digitale (7), da atropina e da tutti quei veleni che, come i due citati, dimostrano maggiore elettività per il sistema specifico, di cui aumentano considerevolmente e prevalentemente la cronassia (8).

8) La stimolazione (faradizzazione) dei nervi cardiaci è capace di modificare la cronassia del ventricolo: la faradizzazione del vago nella rana e nel cane (9) diminuisce considerevolmente la cronassia del ventricolo di fronte alla comparsa di extrasistoli, di modo che queste possono venir provocate mediante passaggi di corrente molto più brevi

(1) L. Lapicque. C.-R. Soc. Biol., 10 maggio 1913.
(2) Albert Obré. *Etude de l'action curarisante de la scopolamine*. Diplome d'études supérieurs. Parigi, 1914.
(3) Lapicque e Légéndre. Bull. du Museum, 1913, n. 4.
(4) L. Lapicque. Rev. gén. d. Sciences, 15 febbraio 1910.
(5) M. Lapicque e C. Veil. C.-R. Ac. Sciences, 24 luglio 1916.
(6) C. Veil. J. d. Physiol. et Pathol. gén., vol. 7.
(7) M. Lapicque e H. Frédéricq. Arch. int. de Physiol., 1924/93.
(8) M. Lapicque. C.-R. Soc. Biologie, 30 giugno 1923.
(9) H. Frédéricq. Arch. int. de Physiologie, 23/168.

che di ordinario (Frédéricq); analogo comportamento determinano, sul miocardio della tartaruga, la distensione meccanica delle cavità cardiache e l'aumento della pressione interna (H. Frédéricq) (1). Invece la faradizzazione del simpatico (2) aumenta la cronassia del ventricolo e rende più difficile la produzione delle extrasistoli, in quanto queste possono venir provocate solo a condizione di ricorrere a quantità di elettricità maggiori.

9) Anche in rapporto al miocardio, l'azione dei diversi veleni si manifesta con modificazioni diverse della cronassia. Le sostanze che hanno influenza sull'attività del miocardio e sopra tutto sulla sua eccitabilità, si possono dividere in due grandi categorie: sostanze che aumentano la eccitabilità e diminuiscono perciò la cronassia (eserina (3), pilocarpina (4), colina, betaina, acetilcolina) e sostanze che diminuiscono la eccitabilità del miocardio e ne aumentano perciò la cronassia (strofantina (5), digitalina (6), adrenalina, caffeina (7), chinina (8), atropina (3), cocaina (3).

10) In generale fra cronassia (tempo) e reobase (intensità) esiste un certo rapporto, il quale però non è costante, tanto che dalle variazioni della reobase non si è autorizzati a indurre il comportamento della cronassia. Di solito però si osserva aumentare la reobase quando diminuisce la cronassia, senza che questo escluda la possibilità, abbastanza comune, di vedere modificarsi, in una stessa esperienza, più volte la reobase senza che si verifichi contemporaneamente alterazione della cronassia (9).

La cronassia nell'uomo (fisiologia, patologia e clinica).

Nonostante l'importanza dei risultati ottenuti in fisiologia da Lapicque e dalla sua scuola, nonostante l'interesse evidente di verificarli negli animali superiori e nell'uomo e di tentarne eventualmente l'applicazione alla clinica, sia pure come perfezionamento dell'elettrodiagnostica, nonostante che proprio esperimentando nell'uomo Hoorweg abbia potuto stabilire la sua legge di eccitazione, lo studio della cronassia nell'uomo non fu iniziato che in notevole ritardo, sopratutto in causa della grande difficoltà di stabilire una tecnica adatta, che permettesse l'esame attraverso i tegumenti intatti, con esattezza sufficiente e con un metodo abbastanza facile e non molto complicato. Le difficoltà che il problema tecnico poneva erano infatti diverse e di diverso valore. Come prima doveva porsi la stessa difficoltà che aveva ostacolato le ricerche di Hoorweg, le variazioni cioè della resistenza del circuito. Un primo tentativo di Doumer e successivamente di Cluzet, che avevano provato ad aggredire il problema ripetendo la tecnica di Hoorweg col mezzo dei condensatori, senza allontanarsi per nulla dalle condizioni di un ordinario esame elettrodiagnostico e senza tener conto delle variazioni di resistenza del circuito, non riuscì a pratico risultato, in causa di errori grandissimi inerenti alla tecnica imperfetta, e senza possibilità di correggerli in pratica.

Si sarebbe potuto tentare, d'altronde, di girare la difficoltà, ricorrendo all'artificio usato da Lapicque negli animali, cioè aggiungendo delle resistenze addizionali al circuito per stabilizzarlo. Però, dato l'altissimo valore della resistenza opposta dall'organismo umano, dovendosi necessariamente praticare l'esame attraverso i tegumenti intatti, per renderne trascurabili le variazioni eventuali era teoricamente indispensabile ricor-

(1) H. Frédéricq. C.-R. Acad. Royale de Belgique, agosto 1924.
(2) Id. Arch. int. de Physiol., 24/113.
(3) C. Veil. Thèse de Paris (fac. sciences), 1919.
(4) H. Frédéricq. C.-R. Soc. Biologie, 1925, 92/739.
(5) L. e M. Lapicque. Id., 30 giugno 1923.
(6) M. Lapicque. Id., 1923, 89/317.
(7) M. Lapicque e Gruzewska. Id., 1911, 70/1033.
(8) H. Frédéricq e M. Lapicque. Arch. int. de Physiol., 21/354.
(9) Bourguignon. C.-R. Soc. Biol., 22 luglio 1922.

rere a resistenze notevoli, il che implicava di dover aumentare considerevolmente l'intensità della corrente di eccitazione, fino a raggiungere voltaggi di parecchie centinaia di volts. Però, senza parlare del maggior costo dell'apparecchio, non si poteva aumentare il voltaggio oltre un determinato limite, senza incorrere nel pericolo di inconvenienti spiacevoli durante le esperienze, nel caso che fosse intervenuto qualche guasto nell'apparecchio, qualche corto circuito ad esempio, il quale, escludendo le resistenze addizionali, mettesse nell'eventualità di scaricare sul paziente tutto il potenziale della sorgente di corrente e sopratutto tutto il suo amperaggio. Però, a questo proposito, Lapicque fin dal 1915, facendo costruire per le esperienze sull'uomo il suo cronassimetro (1), dimostrava come per la stabilizzazione del circuito fossero sufficienti non più di 11000 Ohm aggiunti in serie: dato questo, era possibile non superare al massimo il potenziale di 200 volt, che, specialmente con un opportuno e accurato isolamento dell'apparecchio, dell'operatore e del soggetto, possono usarsi tranquillamente senza apprensioni di sorta per il malato.

Nel cronassimetro di Lapicque abbiamo così la prima soluzione del problema in ordine di tempo, risoluzione pratica e attendibile del problema tecnico, perfettamente applicabile all'uomo, vale a dire all'esame a tegumenti intatti. Esso rappresenta un metodo veramente pratico, di facile maneggio e che può ancor oggi servire ottimamente non solo in fisiologia animale ma anche nella pratica comune della clinica. Esso ha un unico difetto, quello di non poter dare correnti di eccitazione inferiori al millesimo di secondo, mentre i muscoli striati dei mammiferi superiori in genere e dell'uomo in ispecie possiedono una notevole rapidità di contrazione e perciò cronassie piccolissime, e senz'altro al di fuori della zona esplorabile dal cronassimetro. Questo perciò, mentre nell'uomo può servire con facilità allo studio delle cronassie patologiche fortemente aumentate, si dimostra assolutamente insufficiente alle ricerche fini e sopratutto alla osservazione delle lievi modificazioni di eccitabilità che si riscontrano, come vedremo, in molte condizioni sia fisiologiche che patologiche di notevole interesse. Per questa deficienza, dalla scuola di Lapicque e da Bourguignon (2) si tentò allora di applicare all'uomo il reotomo balistico di Weiss, della cui precisione fu già detto e che dà con facilità onde elettriche dell'ordine anche del 1/100000 di secondo. Vennero usate intensità di corrente analoghe a quelle usate per il cronassimetro di Lapicque, stabilizzando sempre il circuito con 11000 Ohm in serie col soggetto. Con questo montaggio, anche oggi il metodo di Weiss rappresenta il metodo ideale nell'uomo, tale da poter essere usato come controllo in caso di dubbii e di divergenze. Però la pistola di Weiss non può servire come metodo di abitudine, non fosse altro per il tempo necessario ad ogni determinazione. Esattezza e rapidità di maneggio si possono avere con l'egersimetro di Strohl che dà anch'esso con facilità correnti dell'ordine del 1/10000 di secondo: serve benissimo anche per ricerche in serie. Però, una volta risolto il problema di stabilizzare la resistenza del circuito di scarica, nulla impediva di applicare anche all'uomo il metodo dei condensatori, che nelle ricerche di fisiologia era apparso più adatto alle esperienze in serie come quello che accoppiava la maggiore rapidità di maneggio alla più scrupolosa precisione di risultati. Il merito di aver trasportato nella clinica il metodo delle scariche di condensatori per la misura della cronassia spetta a Bourguignon (3), il quale se ne servì per tutta una serie di esperienze, tanto di fisiologia quanto di patologia dell'uomo, scaglionate dal 1916 in poi; e che si trovano riassunte nella sua monografia: *La Chronaxie chez l'homme* (Masson, Parigi 1923).

Per lo studio della cronassia nell'uomo col mezzo dei condensatori Bourguignon segue, nelle linee generali, il metodo e gli artifici tecnici consigliati da Lapicque per le esperienze sugli animali e sugli organi isolati. Egli usa una corrente continua di 200 volts, la cui intensità può essere regolata, per mezzo di un riduttore di potenziale sul

(1) L. LAPICQUE. C.-R. Académie des Sciences, 22 novembre 1915, e C.-R. Soc. Biologia, 4 dicembre 1925.

(2) BOURGUIGNON e LAUGIER. C.-R. Soc. Biologie, 5 marzo 1921.

(3) C.-R. Acad. des Sciences, 1916; C.-R. Soc. Biologie, 30 aprile 1921; Journal de radiol. et d'électrol., 1922/565.

tipo di quello di Lapicque, attraverso modificazioni di mezzo volts. I diversi tempi di scarica sono ottenuti per mezzo di una cassetta di condensatori a capacità variabili, per differenze dell'ordine del centesimo di microfarad e per l'estensione di 40 microfarad. La stabilizzazione del circuito viene ottenuta inserendo, in serie col paziente, una resistenza addizionale variabile di 6000 o di 11000 Ohm. Per la eccitazione attraverso la cute, l'A. si serve degli elettrodi impolarizzabili di D'Arsonval o di speciali elettrodi, formati da una placca di argento clorurato elettroliticamente (1).

La tecnica di esperienza è semplice, però esige una abilità personale che è frutto di esperienza e di esercizio (2). Dovendosi eseguire la ricerca attraverso i tegumenti, che sono spostabili sui tessuti profondi, una volta stabilita la esatta proiezione del punto profondo da esaminare (nervo, punto motore, ecc.) sulla cute, è indispensabile mantenervisi con la maggiore esattezza, evitando nel modo più assoluto non solo qualsiasi spostamento laterale anche minimo dell'elettrodo, ma anche qualsiasi movimento di esso in profondità, il quale modifichi in qualche modo il parallelismo dei tessuti, specialmente quando si passa dalla determinazione della reobase alla ricerca della cronassia. Altra difficoltà che si incontra spesso nelle ricerche cronassimetriche consiste nel distinguere, attraverso i tegumenti, la risposta di un muscolo da quella eventuale e contemporanea di altri muscoli vicini ad azione fisiologica simile. L'esame cronassimetrico consta di più tempi. In un primo tempo, con la scarica diretta di corrente continua, si ricerca la proiezione cutanea dell'organo da esaminare (punto motore, decorso del nervo, ecc.) ponendo un elettrodo indifferente, a larga superficie, sul petto del paziente e spostando l'elettrode differenziato sulla superficie cutanea. Determinato questo punto sulla cute, badando a non spostare per nulla l'elettrode, si determina allo stesso modo la reobase: allora si raddoppia il voltaggio, e si passa alla stimolazione per mezzo delle scariche dei condensatori: la capacità più piccola, sufficiente a provocare una scossa nel muscolo, viene assunta per il calcolo della cronassia. Prima però di procedere al calcolo, è consigliabile ritornare sul voltaggio della reobase e vedere se è rimasta la stessa. Se essa è cambiata, vuol dire che, senza avvedersene, si è spostato l'elettrode differenziato dal punto motore o dal nervo, e quindi bisogna ripetere, dall'inizio, la determinazione, cominciando dal ricercare nuovamente il punto esatto dove portare la eccitazione. Se invece la misurazione, dal lato tecnico, è risultata perfetta, si moltiplica la capacità minima impiegata, espressa in farad, per la resistenza di stabilizzazione del circuito o per il fattore 0,37: si ha la cronassia espressa in sigma.

Il metodo delle scariche di condensatori per la ricerca della cronassia ha due vantaggi grandissimi: rapidità e precisione. La rapidità è tale da essere adatto alle comuni ricerche in serie indispensabili allo studio clinico: con esperienza sufficente, una misura di cronassia richiede un tempo non superiore a quello necessario per determinare la soglia galvanica con i comuni metodi di elettrodiagnosi. La sua precisione, anche a tegumenti intatti, è raffrontabile perfettamente a quella che si può domandare alla ricerca sull'animale operando sul preparato neuro-muscolare, vale a dire ad organi scoperti. In uno stesso muscolo, come ho potuto constatare anche personalmente, una serie di determinazioni successive dà valori di cronassia fra loro perfettamente sovrapponibili, anche se contemporaneamente la reobase ha dimostrato variazioni di una certa entità. In una lunga serie di esperienze, Bourguignon e Laugier (3) hanno confrontato, per mezzo del reotomo balistico di Weiss, i valori parallelamente ottenuti mediante i condensatori: la rispondenza fra i due metodi, in pratica, si è dimostrata perfetta. Le cause di errore che, teoricamente, dovrebbero essere richiamate dalla polarizzazione della cute e dei tessuti (Strohl (4); Strohl e Dognon (5)), con una tecnica scrupolosa non vengono a influire praticamente sui risultati (Bourguignon) (6).

---

(1) L. Lapicque. C.-R. Soc. Biol., 25 luglio 1908.
(2) Bourguignon. Journal de Physiologie et de Pathologie générale, 1922/519.
(3) C.-R. Soc. Biologie, 5 marzo 1921.
(4) Journ. d. Radiol. et d'Electrol., 1922/375.
(5) Journ. d. Physiol. et Pathol. gén., 1924, 22/36.
(6) Journ. d'électrol. et radiol., 1922, 6/11.

RISULTATI.

Gli studii cronassimetrici nell'uomo, dovuti nella massima parte a Bourguignon e ai suoi collaboratori, hanno portato a conclusioni veramente importanti, tanto per la fisiologia quanto per la clinica. Sono riusciti infatti non solo a confermare e ad estendere all'uomo le leggi stabilite nell'animale da Lapicque e dalla sua scuola, ma, come si è verificato anche altre volte nella storia della scienza medica, dalla considerazione dei fatti clinici, dal comportamento in presenza ad alterazioni patologiche della funzione neuro-muscolare, le conoscenze hanno potuto acquistare talora maggiore esattezza e maggiore determinazione, talora addirittura ulteriore chiarificazione ed ulteriore sviluppo, nel rilievo di particolari che, all'osservazione sull'animale, non erano apparsi con sufficiente evidenza. Nella maggioranza dei casi, queste nuove conoscenze acquisite dallo studio clinico trovarono in seguito conferma in nuove e più attente esperienze anche nell'animale (p. e., osservazioni di Bourguignon sul comportamento della cronassia nelle contratture — osservazioni di Bremer nelle contratture degli animali avvelenati con la stricnina: osservazioni di Bourguignon sulle modificazioni della cronassia degli organi periferici nelle affezioni dei centri nervosi — esperienze di M. Lapicque sulle variazioni della cronassia periferica nelle lesioni sperimentali del sistema nervoso centrale).

Riassumiamo, per sommi capi, i fatti più importanti messi finora in evidenza dallo studio della cronassia nell'uomo:

1) Va esteso anche all'uomo e alla sua fisiopatologia la nozione che la cronassia è una costante, il cui valore è indipendente dalle diverse contingenze sperimentali; è una costante cioè, che caratterizza la eccitabilità dell'organo in esame (muscolo, nervo, complesso neuro-muscolare), ed è in stretta dipendenza tanto con la sua rapidità funzionale (1), quanto con le sue altre caratteristiche, quali, per il muscolo, la forma e la durata della scossa, per il nervo, la velocità di trasmissione e la lunghezza di onda. Alle modificazioni od alterazioni di queste caratteristiche funzionali, la cronassia corrisponde con modificazioni parallele, le quali possono servire, specialmente in clinica, a caratterizzare l'alterata funzione dell'organo, con nettezza e con precisione superiori, senza confronto, a quelle che possiamo richiedere ai comuni metodi di indagine.

Specialmente nei casi di degenerazione che le variazioni della cronassia appaiono in uno stadio molto più precoce e dimostrano un'evoluzione molto più rapida, tanto che il loro studio, nella clinica, ci permette di considerare con esattezza anche i casi più lievi e sopratutto i periodi più precoci di evoluzione, che, mediante i comuni mezzi e con le tecniche classiche di ricerca, sfuggirebbero alla nostra indagine. Non parliamo poi del metodo elettrodiagnostico classico, che uno studio comparativo con la cronassia dimostra non solo di scarsissima sensibilità ma anche molto spesso esposto a facili errori. Se infatti nei casi di degenerazione noi confrontiamo il comportamento rispettivo della cronassia e della soglia galvanica (reobase), noi vediamo questi due fattori molto spesso modificarsi in senso proporzionalmente inverso: gli aumenti di cronassia corrispondono di solito a diminuzione della reobase. Però da questo comportamento particolare non si può inferire a una legge generale, perchè il rapporto fra cronassia e reobase non è costante: non è raro infatti il caso di vedere, in determinazioni diverse anche nel corso di una stessa esperienza, modificarsi sensibilmente il valore reobasico, restando costante il valore della cronassia: in ogni caso basta spostare, anche di poco, gli elettrodi per veder modificarsi la reobase, mentre la cronassia dimostra sempre valori costanti (2).

2) Anche all'uomo si deve estendere la legge dell'isocronismo fra i diversi elementi di un complesso neuro-muscolare. Nei casi normali, la cronassia dimostra lo stesso va-

(1) BOURGUIGNON e LUCAS. C.-R. Acad. des Sciences, ottobre 1916.
(2) BOURGUIGNON. *La chronaxie chez l'homme*, pag. 257 e seg.; C.-R. Soc. Biologie, 4 luglio 1925.

lore tanto se viene determinata direttamente sul nervo o sul punto motore, quanto se risulta dall'esame diretto del muscolo praticato per eccitazione longitudinale, vale a dire spostando l'elettrode differenziato a distanze diverse dal punto motore, in corrispondenza a porzioni diverse del muscolo, in modo che l'eccitazione venga portata sui diversi gruppi di fibre che lo costituiscono. È fondamentale tener presente che la caratteristica funzionale del complesso neuro-muscolare normale è in genere rappresentata dall'omogeneità rispetto alla cronassia. Se, per stati morbosi proprii del muscolo (miopatie) (1) o per alterazioni del nervo (nevriti, traumatismi, intossicazioni, avvelenamenti, ecc.) o per speciali condizioni transitorie, vale a dire per disturbi locali di circolo (stasi, ischemia), per intossicazioni (fatica) o per modificazioni fisico-chimiche del sangue (rottura dell'equilibrio del P_h), nel complesso neuro-muscolare si stabiliscono alterazioni anatomiche o funzionali le quali modifichino in qualche modo l'eccitabilità; noi vediamo in questi casi costantemente modificazioni permanenti o transitorie della cronassia. Queste modificazioni, in genere, sono di qualità e di valori diversi a seconda del grado e dell'estensione del processo o della lesione. Se la lesione è parziale e, diremo così, dissociata, cioè colpisce non nello stesso grado nervo e muscolo, e per di più in quest'ultimo si stabilisce con andamento progressivo tanto che, al momento dell'esame, non tutte le fibre che lo costituiscono si trovano in preda ad alterazioni della stessa entità, i fatti più importanti che l'esame cronassimetrico rivela sono: l'eterogeneità delle cronassie del muscolo e un relativo eterocronismo fra nervo e muscolo. Infatti se in questi casi esaminiamo il muscolo per eccitazione longitudinale, spostando l'elettrode differenziato verso porzioni diverse del muscolo, veniamo a determinare valori di cronassia diversi, talora anche sensibilmente, fra loro. Questo significa che, ogni volta, noi abbiamo portato l'eccitazione su gruppi di fibre le quali si trovano in preda ad alterazioni di gravità diversa e quindi possiedono eccitabilità diverse. Le fibre alterate dimostrano cronassie maggiori: la loro contrazione si esplica con maggiore lentezza. Invece la cronassia del nervo si presenta sempre unica, non fosse altro perchè noi siamo costretti a giudicarla dalla contrazione del muscolo corrispondente: ora, anche dato che questo sia in degenerazione parziale, si componga cioè di gruppi diversi di fibre diversamente alterate e perciò eterogenee rispetto alla cronassia, quando noi stimoliamo il nervo, in base alla legge dell'isocronismo, saranno in grado di rispondere allo stimolo solo quelle fibre del muscolo che possiedono una cronassia di valore analogo alla cronassia del nervo: le altre fibre invece, a cronassia maggiore, non entreranno in contrazione. Se invece la degenerazione è completa e colpisce in totalità tutte le fibre del muscolo, allora noi osserviamo ineccitabilità del muscolo attraverso il nervo, mentre a carico del muscolo, per eccitazione longitudinale, noi rileviamo una cronassia fortemente alterata (aumentata) però di eguale valore in ogni segmento e per tutta la sua estensione: in questi casi, di solito, anche la forma della contrazione è lenta: quando poi essa accenna a caratteri di miotonia, l'aumento della cronassia è ancor più evidente e di solito supera il 1/1000 di secondo. Interessante è, a questo proposito, il comportamento della cronassia nelle miopatie propriamente dette. Quando il processo è in atto, e colpisce cioè in modo diverso e successivo i singoli elementi muscolari determinandovi condizioni di eccitabilità diverse, l'espressione più caratteristica e più fedele di questo stato funzionale è rappresentata dall'eterogeneità del muscolo rispetto alla cronassia e dall'eterocronismo relativo fra nervo e muscolo. Invece nello stadio atrofico delle miopatie, quando il processo può dirsi spento, con esito nella distruzione della maggior parte delle fibre del muscolo, le poche fibre muscolari rimaste mostrano caratteri affatto normali; la forza muscolare, la motilità, l'ampiezza della contrazione, in relazione allo scarso numero delle fibre rimaste, sono bensì fortemente compromesse, ma però la cronassia, che riproduce lo stato funzionale non tanto del muscolo ma delle sue fibre, si dimostra eguale in tutto il muscolo e di valore pressochè normale.

---

(1) Bourguignon. Soc. fr. électrol. et radiol., aprile 1920; Soc. Neurol., aprile 1920.

3) Anche negli animali superiori e nell'uomo, la cronassia varia in rapporto alla rapidità della funzione:

a) Nell'individuo adulto esistono differenze notevoli di cronassia fra muscolatura liscia e muscolatura striata, in rapporto alla diversa rapidità di contrazione.

b) Variazioni di cronassia si riscontrano anche nel corso dello sviluppo. Nel feto e nel neonato, i muscoli si caratterizzano per una notevole lentezza sia della contrazione che della decontrazione; la cronassia è notevolmente maggiore (da 10 a 20 volte) che nell'individuo adulto, tanto se ci si riferisce alla cronassia del nervo, quanto se si considera la cronassia del muscolo (1). Nel successivo sviluppo, a mano a mano che va facendosi maggiore la rapidità della contrazione muscolare, la cronassia tende a diminuire pure in modo progressivo, orientandosi verso i valori che caratterizzano l'individuo adulto. I valori normali vengono raggiunti nel coniglio al secondo mese, nel bambino al ventesimo mese di vita (2). Nel corso dello sviluppo però si verifica un altro fatto degno di venir considerato: in genere, le cronassie nervose evolvono più rapidamente che le cronassie muscolari, cosicchè, a un certo momento, si osserva lo stabilirsi di un lieve eterocronismo fra nervo e muscolo: questo periodo coincide con i primi periodi della vita extrauterina, quando ogni movimento si compie con caratteristica incertezza. In un periodo successivo, l'incertezza dei movimenti si fa sempre meno evidente e, parallelamente, l'eterocronismo va progressivamente colmandosi, fino a che, al termine dell'evoluzione vale a dire al ventesimo mese, l'isocronismo è perfetto: a questo punto il bambino è già in grado di camminare perfettamente. Lo studio sistematico della cronassia nel feto e nel bambino permette di riportare la comparsa successiva delle diverse funzioni di movimento, e il loro progressivo migliorarsi nel bambino, alla evoluzione della funzione neuro-muscolare, caratterizzata nella tendenza continua verso valori di cronassia analoghi a quelli dell'adulto. In alcune forme morbose che si accompagnano a ritardo nella evoluzione delle funzioni di movimento (rachitismo) la cronassimetria dà la dimostrazione concreta dell'arresto di sviluppo della funzione neuro-muscolare, mettendo in evidenza cronassie molto elevate, in relazione all'età del bambino, e con caratteri di distribuzione (v. più sotto) perfettamente analoghi a quelli che si possono osservare nel neonato (3).

c) Nelle alterazioni patologiche del muscolo, sia primitive che secondarie, le quali si accompagnano a tipica lentezza della contrazione e della decontrazione, la cronassia presenta costantemente aumenti notevoli, tanto più se vi è tendenza al tetano galvanico e tanto peggio alla reazione miotonica. Quando l'alterazione si limita a determinare una lentezza nella decontrazione, la cronassia aumenta di solito sui valori da 5 a 15 volte il valore normale: quando vi è tetano galvanico, osserviamo di solito valori da 20 a 40 volte il normale: infine se vi è reazione miotonica raggiungiamo con facilità valori anche 100 volte superiori al normale.

4) La cronassia, con modificazioni caratteristiche, segue la differenziazione della funzione neuro-muscolare nell'individuo. Lapicque, nelle sue esperienze sugli animali inferiori, in un primo tempo aveva limitato la possibilità di modificazioni della cronassia alle modificazioni delle condizioni intrinseche del muscolo (anatomiche, fisiche, fisico-chimiche), oppure alla influenza della temperatura. In uno stesso animale, la cronassia muscolare poteva presentare cronassie di valore diverso solo se si trattava di muscoli con struttura e con caratteristiche funzionali nettamente diverse, p. e., muscoli lisci, muscoli striati, muscolo cardiaco. Al contrario tutti i muscoli di una stessa specie, per esempio tutti i muscoli striati di uno stesso animale, secondo Lapicque, avevano una stessa e unica cronassia, indipendentemente dalle loro differenti funzioni. Di questo avviso si trovò anche Strohl, Bourguignon (4) invece nell'uomo potè dimostrare con cer-

(1) G. Banu, G. Bourguignon e H. Laugier. C.-R. Soc. Biol., 1921, 85/49.
(2) G. Banu e G. Bourguignon. C.-R. Soc. Biol., 16 luglio 1921.
(3) G. Bourguignon e G. Banu. C.-R. Soc. Biol., 30 aprile 1921.
(4) C.-R. Acad. Sciences, 29 gennaio 1917; Revue neurologique, luglio 1917; Bull. Acad. de méd., 2 gennaio 1924.

tezza che la cronassia può presentare valori diversi anche in uno stesso individuo, quando si riferisca a muscoli aventi funzioni affatto differenti. In genere la cronassia classifica i diversi muscoli ed i loro nervi in gruppi a secondo della loro funzione, nel senso che, in una medesima regione, i muscoli sinergici possiedono, in condizioni normali, la medesima cronassia, mentre i muscoli fra loro antagonistici possiedono cronassie differenti. I muscoli flessori hanno cronassie inferiori dei rispettivi muscoli antagonisti (estensori). In uno stesso arto, fra muscoli di una stessa funzione (rispettivamente cioè flessori od estensori), le cronassie più piccole spettano, in genere, ai gruppi muscolari più prossimali.

In generale, nell'uomo adulto, la normalità della funzione neuro-muscolare viene espressa da due condizioni fondamentali: l'isocronismo dei muscoli sinergici e l'eterocronismo dei muscoli antagonistici, in modo che la cronassia dei gruppi estensori abbia valori doppii della cronassia dei rispettivi gruppi flessori. In patologia noi vediamo spesso rompersi, per cause diverse, la sinergia di determinati gruppi muscolari: questo fenomeno si accompagna, fin dai primi momenti, alla comparsa di cronassie differenti nei muscoli che normalmente, essendo sinergici, si aggruppavano secondo l'uguaglianza delle loro cronassie. Quando poi non solo le sinergie fisiologiche si spezzano, ma si vengono a stabilire nuove sinergie abnormi per l'associarsi di muscoli che ordinariamente non sono sinergici e che perciò normalmente possiedono cronassie diverse, la comparsa di queste nuove sinergie è rivelata dal modificarsi progressivo delle cronassie nei muscoli in questione, fino ad ottenersi analogie di cronassia là dove normalmente lo spiccato eterocronismo dimostrava una differenza di funzione.

Anche il rapporto (2: 1) che esiste normalmente fra cronassie degli estensori e cronassie dei flessori può variare in casi patologici, quando venga a modificarsi l'attitudine normale p. e. di un arto. Il rapporto 2: 1 fra cronassie degli estensori e cronassie dei flessori esprime il normale atteggiamento degli arti il quale si adatta a una lieve prevalenza dei flessori cioè la normale posizione in semiflessione. Contratture, tanto in flessione quanto in estensione, purchè non si accompagnino a tremori o movimenti coreo-atetosici, si caratterizzano per una variazione del rapporto che stabilisce il normale equilibrio funzionale fra muscoli flessori e muscoli estensori. Nella contrattura in flessione si osserva in casi leggeri uno spostamento dell'equilibrio ancor più verso i flessori; la cronassia dei flessori appare nettamente diminuita. Nei casi gravi, la rottura dell'equilibrio è ancor più marcata nello stesso senso della prevalenza funzionale dei flessori: alla diminuzione di cronassia dei flessori si aggiunge l'aumento di cronassia degli estensori. Invece nelle contratture in estensione la prevalenza funzionale dei flessori è abolita: il distacco che normalmente esiste fra cronassia dei flessori e cronassia degli estensori è appianato: estensori e flessori hanno cronassie eguali. Questo comportamento trova riscontro nelle esperienze di Bremer (1): nei conigli avvelenati con la stricnina, durante lo stadio contratturale nel quale si manifestano delle gravi contratture in estensione a carico degli arti, questo A. constatò che estensori e flessori rispettivi dimostrano valori di cronassia perfettamente eguali.

5) Le modificazioni della cronassia permettono di seguire l'evoluzione e lo sviluppo della funzione neuro-muscolare. Nel feto e nei primi giorni dopo la nascita, la contrazione muscolare si determina, in ciascuna regione del corpo, in massa, senza che si possa distinguere con nettezza l'azione e la funzione separata di ciascuno dei diversi muscoli; manca qualsiasi differenziazione funzionale. In queste condizioni, la cronassia dimostra un valore non solo altissimo, in confronto all'adulto normale, ma anche unico per tutti i diversi muscoli e per tutti i nervi motori del corpo: alla mancata differenziazione funzionale dei singoli muscoli, fa riscontro un'eguaglianza perfetta delle cronassie (2). A questo si aggiunga lo spiccato eterocronismo fra nervo e muscolo, di cui si è già in precedenza parlato, e che sta a indicare una funzione neuro-muscolare imper-

(1) Arch. int. Physiol., 25/131.

(2) Banu. Thèse d. Sciences, Paris 1922, pag. 78.

retta ed incerta. Con lo sviluppo, la differenziazione funzionale delle masse muscolari si va gradualmente affermando: i movimenti vanno facendosi sempre meno incerti, vanno acquistando finezza e decisione sempre maggiori; contemporaneamente la cronassia va gradualmente modificandosi, seguendo il successivo aggrupparsi dei muscoli diversi in sinergie, e il differenziarsi dei gruppi diversi in funzioni fra loro antagonistiche. La cronassia orienta cioè le sue modificazioni nel senso in cui si orientano le funzioni che a mano a mano vanno differenziandosi: così vanno stabilendosi lentamente e progressivamente quelle differenziazioni in gruppi a seconda della analogia di funzione, le quali sono la caratteristica della cronassia dell'adulto e la prova della raggiunta perfezione funzionale.

6) Nonostante che anche in uno stesso soggetto, quando siano diverse le condizioni di funzione, di evoluzione, di sviluppo, di rapidità funzionale, la cronassia dimostri differenze sensibili e talora anche notevoli, le esperienze più accurate, estese ormai a una casistica notevole e numerosa, non hanno mai potuto cogliere, in casi normali, differenze sensibili da individuo a individuo. Uno stesso organo, in condizioni normali, in diversi individui della stessa specie ripete valori di cronassia i quali sono compresi entro limiti notevolmente ristretti. E questo fatto è ancor più singolare quando si pensi alle diversità di cronassia che noi riscontriamo in organi simili ed omologhi di specie animali differenti.

7) Nell'animale, Lapicque (1) e i suoi allievi hanno potuto determinare la cronassia non solo nei nervi motori, ma anche nei nervi sensitivi, prendendo come indice la quantità di corrente che, applicata sul tronco nervoso sensitivo, è capace di provocare l'insorgenza di un movimento riflesso di difesa. Però queste esperienze non possono essere completamente scevre da critica, dato che nell'animale si è costretti a giudicare la eccitabilità dei nervi sensitivi attraverso la funzione riflessa. A ogni modo, nelle ricerche di Lapicque (2), i nervi sensitivi dimostrano, di fronte alla stimolazione elettrica, un comportamento da nervi iterativi, vale a dire abbisognano, per eccitarsi, non già di una stimolazione unica, ma di una serie di stimolazioni dello stesso valore, ripetute con una determinata frequenza nell'unità di tempo. Perciò Lapicque dovè ricercare la cronassia dei nervi sensitivi non solo in rapporto a quantità di elettricità diverse, ma anche attraverso a ritmi diversi di ripetizione. E quindi l'impiego di speciali apparecchi (3), i quali ripetono, con regolarità, un determinato stimolo: è possibile variare tanto il ritmo quanto la frequenza della stimolazione. In un primo tempo, con una determinata intensità, si ricerca il ritmo e la frequenza che, per l'organo in esame, si dimostrano più adatti e più efficaci: con questo ritmo si saggiano intensità diverse fino a stabilire la minima indispensabile a provocare l'insorgenza del riflesso: questa è la reobase. Infine, senza alterare il ritmo di stimolazione, si raddoppia la intensità della reobase e, con questa, si ricerca la cronassia. Da queste ricerche risulta che, nell'animale di esperimento, la cronassia dei nervi sensitivi ha valori diversi a seconda della specie su cui si opera: però, per una data specie di animali, i valori della cronassia sensitiva non si allontanano di molto da quelli proprii dei nervi motori e dei muscoli rispettivi. Questa corrispondenza fra cronassie sensitive e cronassie motorie è evidente sopratutto nei nervi misti, i quali dimostrano una cronassia unica per tutte le loro fibre, siano esse sensitive o motrici.

Nell'uomo la cronassia sensitiva fu studiata specialmente da Bourguignon e Radovici (4) i quali poterono anche semplificare notevolmente la tecnica e l'istrumentario di ricerca, mettendo in evidenza che, per le esperienze nell'uomo, non è indispensabile ricorrere agli speciali addizionatori di stimoli usati da Lapicque, essendo sufficiente, anche per la cronassia sensitiva, la comune tecnica che serve per i nervi motori e per

(1) L. e M. Lapicque. C.-R. Soc. Biol., 1° giugno 1912.
(2) C.-R. Acad. Sciences, 1° luglio 1912.
(3) C.-R. Soc. Biol., 23 dic. 1911.
(4) C.-R. Acad. Sciences, 5 dicembre 1921.

i muscoli. Basta portarsi, coll'elettrode differenziato, lungo il decorso del ramo sensitivo che si deve esaminare, e determinarvi reobase e successivamente cronassia con scariche uniche, prendendo come soglia di eccitazione non già l'insorgenza dell'attività riflessa, ma il momento in cui il P. avverte estendersi lungo il decorso del nervo una sensazione netta di formicolio. Le prime esperienze di Bourguignon e dei suoi collaboratori furono fatte su loro stessi: successivamente, acquistata la padronanza della tecnica, si potè ben presto passare ai comuni pazienti, tanto sani che malati, a condizione di sperimentare su individui di una certa intelligenza, in precedenza istruiti sulla modalità della ricerca, e infine controllando più volte i risultati delle esperienze, fino ad aversi, mediante un allenamento sufficiente tanto dell'operatore quanto del soggetto in esame, una esatta concordanza nei valori ottenuti. La tecnica deve essere però accurata e paziente: con un sufficiente esercizio, anche la cronassia dei nervi sensitivi può essere determinata con grande esattezza, ottenendosi soglie di eccitabilità molto nette e risultati altrettanto precisi che sui muscoli e sui nervi motori.

L'inizio degli studii sulla cronassia sensitiva dell'uomo è però recente, tanto che l'argomento non ha potuto averne completo svolgimento. Anche allo stato attuale però i fatti che si sono potuti mettere in evidenza si distinguono per il notevole e, direi quasi, singolare interesse. Ne enumeriamo i principali:

a) Tutti i filuzzi di uno stesso nervo sensitivo possiedono la medesima cronassia;

b) In uno stesso individuo anche la cronassia sensitiva dimostra valori diversi da nervo a nervo; in generale i nervi sensitivi a funzione, e sopratutto a distribuzione, analoga dimostrano la medesima cronassia. La eccitabilità sensitiva cutanea, in generale, appare diversa a seconda del punto che viene esplorato e a seconda di diverse zone le quali appaiono nettamente fra loro limitate e corrispondono esattamente alle zone di distribuzione cutanea della sensibilità dolorifica. Tutti i punti cutanei che si trovano nella stessa zona di distribuzione dello stesso nervo dimostrano la stessa cronassia. Se poi si considera la superficie cutanea degli arti, noi riscontriamo cronassie di valore diverso a seconda che noi esaminiamo la zona flessoria o la zona estensoria: la cronassia sensitiva della zona estensoria è, come nel caso della cronassia motrice, doppia della cronassia della rispettiva zona flessoria. A parità di zona poi (flessoria o estensoria) anche le cronassie sensitive si dimostrano, senza confronto, maggiori nelle porzioni distali che nelle porzioni prossimali dell'arto;

c) Nervi sensitivi e nervi motori ad eguale distribuzione topografica dimostrano cronassie fra loro perfettamente identiche (isocronismo sensitivo-motore). Le zone posteriori degli arti superiori e le zone anteriori degli arti inferiori (zone estensorie) vengono così a possedere cronassie di valore doppio a quelle delle rispettive zone antagonistiche tanto nel caso dei nervi motori, quanto nel caso dei nervi sensitivi;

d) La legge dell'isocronismo sensitivo-motore ci spiega, secondo Bourguignon e Radovici (1), il meccanismo di produzione e di associazione dei movimenti riflessi. Ogni riflesso si esplica attraverso un arco diastaltico il quale è composto di elementi che, o possiedono cronassie dello stesso valore, oppure sono scaglionati in modo che le loro cronassie formino una scala ascendente o discendente di valori, di cui ogni elemento rappresenta o meno del doppio o più della metà dell'elemento precedente o del successivo (2). Come si è già osservato a proposito dell'isocronismo neuro-muscolare, l'optimum, anche per la funzione sensitivo-motoria, è rappresentato dall'isocronismo. Anche un leggero eterocronismo sensitivo-motore però può essere compatibile con l'integrità della funzione, ma purchè sia contenuto entro determinati limiti, cioè non superi il rapporto 2:1 (3). L'abolizione dei riflessi nei casi patologici si spiega ap-

(1) Bourguignon e Radovici. Acad. d. Sc., 19 dic. 1921.
(2) C.-R. Ac. Sc., 173, 1425 (1921).
(3) Marinesco e Radovici. Rev. neurol., 1920/3; Bourguignon e Tupa. C.-R. Soc. Biol., 26 nov. 1921.

punto in rapporto a modificazioni di eccitabilità (cronassia) che intervengono a carico di qualcuno degli elementi costitutivi dell'arco diastaltico, in modo che fra quell'elemento alterato nella sua eccitabilità, e l'elemento precedente o l'elemento seguente, venga a determinarsi un eterocronismo così marcato da rendere impossibile l'ulteriore procedere dello stimolo. Un meccanismo patogenetico analogo cioè a quello della curarizzazione;

e) Se poi, oltre alla abolizione del riflesso in seguito ad eterocronismo in un punto qualsiasi dell'arco diastaltico, la cronassia abnorme di un elemento viene ad assumere valori analoghi a quelli di un neurone vicino, anche se non alterato e che normalmente non ne è sinergico, da questa analogia di eccitabilità nasce la possibilità di una abnorme sinergia sensitivo-motoria, in seguito alla quale al riflesso normale abolito si sostituisce un nuovo riflesso, che normalmente non esisteva e che risulta dall'associarsi abnorme di movimenti, ravvicinati da identità contingenti dei muscoli relativi. E questa sarebbe, secondo Bourguignon, la genesi p. e. del riflesso di Babinski. In condizioni normali, infatti, il nervo tibiale posteriore, attraverso il quale passano le stimolazioni che provengono dalla pianta del piede, e il gruppo dei flessori delle dita hanno cronassie quasi identiche; invece gli estensori, come muscoli antagonisti, possiedono cronassie di valore doppio. Normalmente perciò alla stimolazione cutanea della pianta del piede risponde, in conseguenza all'isocronismo sensitivo-motorio, una flessione riflessa delle dita del piede. Se invece si ha una lesione delle vie piramidali, e quindi un aumento di eccitabilità in tutti i neuromi motori periferici dipendenti, si avrà una diminuzione di cronassia nei complessi neuro-muscolari mentre invariata rimarrà invece la cronassia dei neuroni sensitivi. Se la diminuzione di cronassia nei neuroni motorii flessori, in conseguenza di questo stato di cose, raggiungerà la metà del valore normale, allora verrà a spezzarsi l'isocronismo dei normali complessi sensitivo-motori e, con questo, la loro sinergia: primo fra tutti l'isocronismo dell'arco diastaltico attraverso il quale si produce il riflesso plantare normale; il riflesso viene così ad abolirsi. Però la diminuzione di cronassia che provoca l'abolizione del riflesso plantare normale non si limita ai soli flessori delle dita: essa si estende, causa la fisionomia della lesione centrale, anche agli estensori. Quando anche questa diminuzione di cronassia è tanto rilevante da raggiungere un valore metà del suo valore normale, si verifica il caso che la cronassia degli estensori, patologicamente diminuita, viene a presentare una analogia di valori con la cronassia del nervo tibiale posteriore. Onde una nuova sinergia sensitivo-motoria, in causa alla quale, stimolando la cute alla pianta del piede, si ha, per risposta in via riflessa, l'estensione delle dita del piede, vale a dire il riflesso di Babinski (1). In modo analogo si può spiegare la tendenza che, fino ai 20 mesi circa, i bambini dimostrano a mantenere le dita del piede in estensione dorsale, e specialmente l'alluce. Prima che la cronassia nel bambino abbia raggiunto la distribuzione dell'adulto, la cronassia degli estensori delle dita e specialmente dell'estensore dell'alluce, presenta valori affatto analoghi a quelli che caratterizzano la innervazione sensitiva alla pianta del piede.

8) Le variazioni patologiche che abbiamo finora studiato possono intervenire tanto come modificazioni permanenti, espressione di alterazioni anatomiche, quanto come alterazioni transitorie, conseguenti a modificazioni funzionali. Le modalità attraverso le quali le modificazioni di cronassia si stabiliscono sono identiche nell'un caso e nell'altro. Nessun dato di fatto può metterci in grado di differenziare un disturbo permanente della cronassia da un suo disturbo affatto transitorio: non differenze di modalità, non differenze di entità o di grado. Disturbi transitorii dell'eccitabilità possono determinare gli stessi aumenti o le stesse diminuzioni di cronassia che si osservano nelle alterazioni permanenti, e nella stessa misura: dalle modificazioni minime, alle alterazioni più gravi che si accompagnano ad alterazioni della forma e della durata di contrazione.

---

(1) BOURGUIGNON. C.-R. Acad. Sc., 20 agosto 1925.

9) Numerose sono le cause che possono indurre modificazioni transitorie della cronassia: fra queste le più importanti e le più comuni sono i disturbi della irrorazione sanguigna (stasi, ischemia), il raffreddamento, la fatica, le intossicazioni di vario genere, le modificazioni dello stato chimico-fisico del sangue.

a) Le conseguenze dei disturbi di irrorazione sanguigna o del raffreddamento (che negli animali omotermi agisce soltanto attraverso le modificazioni dell'attività circolatoria generale e locale) sono state particolarmente studiate nell'uomo da Bourguignon e Laugier (1), i quali hanno potuto stabilire:

α) che durante l'arresto prolungato della circolazione, ottenuto sia con la stasi che con l'ischemia, la funzione neuro-muscolare viene fortemente compromessa per il sopravvenire di fenomeni veri e propri di curarizzazione: la eccitabilità diretta del muscolo, all'esame per eccitazione longitudinale, non appare gran che alterata ed anzi è sempre ben conservata, mentre invece la eccitabilità diretta, attraverso la stimolazione del nervo, è del tutto soppressa;

β) quando si ristabilisce la circolazione, le cronassie del nervo e del muscolo aumentano in modo considerevole, mentre la contrazione e la decontrazione si presentano notevolmente rallentate, a somiglianza di quanto si ha nello svolgersi di processi degenerativi;

γ) le modificazioni di cronassia non si limitano al territorio anemizzato, ma dimostrano anche ripercussioni in territorii lontani; specie dell'altro lato;

δ) queste modificazioni si stabiliscono in un tempo abbastanza breve e sono completamente e rapidamente reversibili;

b) Analoghi disturbi si manifestano nella fatica muscolare (2): si modificano forma e durata delle diverse fasi della contrazione elementare (periodo di latenza, periodo dell'energia crescente e dell'energia decrescente); contemporaneamente aumenta, in modo progressivo, la cronassia, mentre si stabilisce uno spiccato eterocronismo fra nervo e muscolo. Quando si sospende il lavoro, ogni alterazione della cronassia scompare, secondo una curva di valori decrescenti la quale ci dimostra gli stadii successivi attraverso i quali la eccitabilità muscolare si ristabilisce verso le condizioni normali, per opera dei processi fisiologici di riparazione. Questa curva di ritorno della cronassia verso la norma dimostra in ogni caso un andamento caratteristico, il quale è in rapporto col grado di esaurimento a cui è giunto il muscolo e con l'entità del lavoro compiuto. Nei casi patologici, tipico il caso della miastenia, si hanno curve particolari, tipicamente prolungate e abnormi (BOURGUIGNON) (3).

c) Anche le intossicazioni, tanto da tossine quanto da veleni (alcool, arsenico, piombo, ecc.), determinano modificazioni notevoli della cronassia neuro-muscolare, sotto forma di diminuzioni o di aumenti più o meno marcati (4). In questo campo la cronassimetria ci dà ragione della elettività che taluni veleni (p. e. il piombo) dimostrano costantemente per alcuni gruppi neuro-muscolari. Di solito noi constatiamo che ogni veleno attacca contemporaneamente e prevalentemente i gruppi neuro-muscolari che possiedono una data cronassia, mentre rispettano quei gruppi che hanno cronassie maggiori o minori. Sopratutto questi fatti si possono osservare con una certa evidenza nei casi di intossicazioni croniche. Nel saturnismo cronico, ad esempio, noi vediamo colpiti in prevalenza i complessi neuro-muscolari a maggiori cronassie. È un fatto analogo a quello che si osserva nelle esperienze di farmacologia, nelle quali vediamo, p. e., il curaro attaccare i muscoli a cronassie piccole; mentre l'atropina e la digitale, fra il sistema specifico cardiaco e il miocardio, attaccano maggiormente il primo, a cronassia maggiore;

d) Quanto poi alle alterazioni di cronassia che si accompagnano alle modificazioni fisico-chimiche del sangue, e principalmente alle modificazioni del P_h, esse sono

(1) Arch. int. de Physiologie, vol. XXI, pag. 265.
(2) L. e M. LAPICQUE. C.-R. Soc. Biol., 28 giugno 1919.
(3) Comunicazione verbale dell'A. allo scrivente.
(4) BOURGUIGNON. C.-R. Ac. des Sciences, 28 nov. 1921.

state esaurientemente studiate nel cuore della *testudo graeca* da H. Frédéricq (1). Anche in questo caso esse non sono isolate, ma si accompagnano a modificazioni della velocità di conduzione, della durata della corrente di azione, della contrazione, del periodo di latenza, ecc. In generale a una diminuzione di concentrazione di joni H nel sangue, corrisponde un aumento nella velocità di conduzione atrio-ventricolare, un raccorciamento dell'intervallo P-R e del complesso ventricolare dell'elettrocardiogramma, e, contemporaneamente, una diminuzione della cronassia ventricolare rispetto alla possibilità di insorgenza di estrasistoli. Un aumento di concentrazione di joni H invece determina effetto del tutto contrario. Sui muscoli striati non esistono al proposito dati di esperienza; solo le osservazioni di Bourguignon sembrano permettere di allargare questi concetti anche ai muscoli striati degli animali superiori. Questo A. infatti, in una serie di lavori in collaborazione con Haldane, con Turpin, con Guillamin (2), ha studiato il comportamento della cronassia nelle diverse forme di tetania, cioè nella tetania dei bambini, nella tetania degli adulti, nella tetania paratiroideopriva (3) e infine nella tetania provocata da una iperpnea prolungata. In tutte queste forme, nelle quali, oltre ad alterazioni chimiche (come del contenuto in calcio) il sangue presenta modificazioni sensibili dell'equilibrio acido-base, la cronassia neuro-muscolare va dimostrando variazioni tipiche, le quali sono analoghe in tutte le diverse forme, senza rapporto con la loro etiologia o patogenesi. Queste variazioni di cronassia decorrono parallele alle modificazioni dello stato fisico-chimico del sangue (ed anzi, secondo Haldane (4), ne sarebbero la derivazione diretta), senza che intervengano alterazioni anatomiche speciali nel muscolo. In generale, all'infuori degli accessi di tetania, e quando la malattia è solamente allo stato di latenza, le modificazioni fisico-chimiche del sangue sono lievi e sopratutto variano da momento a momento (5); la assoluta variabilità nei valori di cronassia neuro-muscolare da un esame all'altro è caratteristica, come la variabilità parallela della sintomatologia clinica. L'attacco di tetania è preceduto da una accentuazione delle modificazioni di cronassia. Quando si può seguire in tutte le sue fasi un accesso di tetania (3) è facile accertare che l'evoluzione della cronassia coincide esattamente con lo sviluppo e col modificarsi dei sintomi clinici, nel senso che, mentre la reobase diminuisce, la cronassia aumenta e si viene di momento in momento accentuando sempre più l'eterocronismo fra nervo e muscolo. Il massimo di queste variazioni di cronassia corrisponde all'acme dell'accesso, al momento cioè in cui le contratture sono più intense e più manifeste. Le variazioni più importanti di eccitabilità si hanno in quei casi dove la contrazione si atteggia a tetano galvanico. Anche la curva di ritorno della cronassia verso la norma è parallela all'esaurirsi dei fatti clinici.

10) Finora abbiamo veduto modificazioni di cronassia esclusivamente nelle alterazioni dei muscoli e dei neuroni periferici. Recentemente però M. Lapicque dimostrava che, ledendo successivamente nella rana i diversi centri del nevrasse e sopratutto i centri mesencefalici, si possono osservare, nei complessi neuro-muscolari subordinati, modificazioni evidenti di cronassia. È un fenomeno del tutto analogo a quello in precedenza descritto nell'uomo da Bourguignon, in casi di lesioni nervose centrali. Questo A., infatti, aveva osservato, in casi di lesioni di un neurone periferico di un lato, modificazioni più o meno importanti della cronassia anche nel lato opposto (6) e nei neuroni che, col neurone alterato, sono sinergici (7); eppure non erano dimostrabili a carico di questi neuroni alterazioni funzionali di altro genere. Questo se si tratta di un

(1) Acad. Royale de Belgique, 4 luglio 1925.
(2) C.-R. Soc. Biol., 14 marzo 1925.
(3) Sainton, Bourguignon e Turpin. Annales de médecine, giugno 1925.
(4) C.-R. Acad. Sciences, 26 genn. 1925.
(5) Bourguignon. Journal médical français, ottobre 1925.
(6) C.-R. Acad. des Sciences, 20 agosto 1921.
(7) *La Chronaxie chez l'homme*, l. c., pag. 321.

neurone motore: ma anche se si tratta di neuroni sensitivi si possono notare ripercussioni evidenti, se pur modiche, negli altri neuroni, compresi i neuroni motori. Altrettanto dicasi per le lesioni dei centri: sia nelle lesioni dei centri corticali, che nelle lesioni delle vie piramidali (1) ed extrapiramidali (2), sono sempre dimostrabili alterazioni di cronassia periferiche, sopratutto quando vi sono contratture o alterazioni dell'atteggiamento. Queste modificazioni periferiche della cronassia mancano invece quando si tratta di paralisi flaccide oppure quando vi sia la contemporaneità di tremori o di movimenti coreo-atetosici.

11) L'applicazione della cronassimetria allo studio della eccitabilità neuro-muscolare ha permesso di mettere in evidenza anche dei casi di diminuzione patologica della cronassia: queste diminuzioni di cronassia appaiono il più delle volte in modo dissociato e determinano perciò un'alterazione del normale isocronismo. Diminuzioni di cronassia del nervo si osservano nel primo stadio di ogni paralisi periferica, prima che iniziino i fenomeni di degenerazione a carico del muscolo corrispondente. In questi casi la diminuzione di cronassia è netta e si accompagna a cronassia del muscolo affatto normale. Solo in un secondo tempo, nelle paralisi periferiche, noi osserviamo aumento della cronassia, progressivo e graduale: la cronassia del muscolo aumenta a poco a poco, al di sopra dei valori normali, mentre la cronassia del nervo risale verso i valori normali. In un terzo tempo l'alterazione acquista caratteri di maggiore omogeneità e allora si osserva che l'aumento di cronassia si estende rapidamente tanto al muscolo quanto al nervo in maniera eguale. Quando però si tratta di paralisi periferiche lievissime, p. e., certe forme lievissime di paralisi faciale (3), la modificazione di cronassia può anche fermarsi al primo periodo irritativo, nel quale la cronassia del nervo e del punto motore sono nettamente aumentate, mentre perfettamente normale si mantiene la cronassia del muscolo e i fatti paretici sono in rapporto con l'eterocronismo che si è stabilito fra nervo e muscolo, a somiglianza di quanto abbiamo veduto a proposito dei fenomeni di curarizzazione. Lo studio di questi casi ha valore anche pratico prognostico, in quanto in essi con grande facilità ai fatti paretici succedono contratture dei muscoli corrispondenti, le quali si stabiliscono causa l'estendersi successivo dei fenomeni irritativi dal nervo al muscolo, che viene ad avere anch'esso una cronassia diminuita. La diminuzione della cronassia muscolare, facendo scomparire l'eterocronismo col nervo, ristabilisce la funzione motoria che in causa dell'eterocronismo era stata compromessa: però sposta contemporaneamente il normale rapporto di cronassie con i muscoli antagonistici rimasti di cronassia normale. Il prevalere della funzione del muscolo leso, patologicamente più eccitabile in confronto degli antagonisti, richiama i fenomeni contratturali.

Sindromi analoghe si osservano anche in casi di contratture in flessione (a carico dei gruppi flessori), quanto in estensione (a carico dei gruppi estensori) come ripercussione di lesioni centrali. Altrettanto si osserva nei primi momenti dopo la sezione sperimentale di un nervo motore.

12) Col mezzo della cronassimetria Bourguignon (4) ha potuto compiere uno studio accurato delle modalità attraverso le quali si svolge tanto la degenerazione di un muscolo di cui venga alterato il nervo motore, quanto la rigenerazione del nervo, nel caso in cui sia stata tentata la sutura.

In genere, quando, in seguito a lesioni di nervi periferici di moto, si verificano dei processi di degenerazione nel nervo e nel muscolo, la cronassia appare sempre modificata, però in modo diverso a seconda del grado e della importanza della lesione, e sopratutto del tempo più o meno lungo al quale la lesione stessa risale. Il comportamento della cronassia è di solito diverso a seconda che la degenerazione è parziale od è totale.

---

(1) Bourguignon. C.-R. Acad. des Sciences, 27 marzo 1922.

(2) Claude e Bourguignon. Revue neurol., 1921/1. — Bourguignon e Lavastine. Id., 1921/6. — Bourguignon. Id., 1921/6, 7, 8.

(3) Bourguignon. C.-R. Acad. des Sciences, 27 marzo 1922.

(4) *La Chronaxie chez l'homme*, pag. 278.

In caso di *degenerazione parziale*, quando cioè il processo degenerativo ha invaso in modo diverso e con differente intensità le diverse porzioni del muscolo, tanto che ognuna di esse si trova in condizioni anatomiche e funzionali diverse, la cronassia del muscolo, studiata per mezzo della eccitazione longitudinale, dimostra valori diversi a seconda del punto in cui essa viene ricercata e delle condizioni anatomiche e funzionali alle quali, nel caso concreto, essa corrisponde. Data questa *eterogeneità delle cronassie del muscolo*, si comprende come fra nervo e muscolo esista un *isocronismo solo parziale*, vale a dire limitato a quella parte delle fibre le cui alterazioni sono scarsissime tanto che la loro cronassia presenta valori analoghi a quelli della cronassia del nervo: sono appunto queste le fibre che entrano in contrazione quando noi portiamo la eccitazione direttamente sul decorso del nervo, La loro contrazione presenta caratteri di rapidità quasi normali. L'altra parte invece delle fibre del muscolo, che si trova in uno stadio di degenerazione più avanzata, dimostra una contrazione più lenta e perciò una cronassia più o meno sensibilmente aumentata, la quale non corrisponde ormai più alla cronassia del nervo. Queste fibre non entrano in contrazione quando si stimola direttamente il nervo, mentre possono però entrare in eccitazione quando il muscolo venga esaminato direttamente e stimolato in senso longitudinale e sopratutto quando si usino tempi di eccitazione senza confronto maggiori.

L'isocronismo parziale fra nervo e muscolo e la eterogeneità di questo rispetto alla cronassia rappresentano i sintomi caratteristici della degenerazione parziale.

Se invece la *degenerazione è totale*, cioè si estende con eguale intensità a tutto il muscolo, il nervo è completamente ineccitabile, tanto direttamente sul suo decorso quanto sul punto motore. La cronassia del muscolo è poi notevolmente aumentata, però in grado uniforme: la contrazione è lenta, lenta la decontrazione, con accenno talora al tetano galvanico.

Degenerazione parziale e degenerazione totale non sono però due processi o due sindromi diverse e fra loro completamente distinte: esse sono due stadii successivi di uno stesso processo, tanto che, in realtà, fra i due tipi fondamentali descritti, esiste una estesa gamma di sfumature intermedie, le quali corrispondono a stadii di evoluzione diversi. In ogni processo degenerativo all'inizio si ha uno stadio di irritazione, durante il quale la cronassia si presenta sensibilmente diminuita: questo primo stadio è costante, di durata diversa caso per caso, e interviene sia quando il nervo è solamente alterato più o meno gravemente, sia quando esso è sezionato completamente. Esauritosi questo stadio irritativo, abbiamo l'inizio del processo degenerativo propriamente detto, il quale si caratterizza per la comparsa di un eterocronismo più o meno spiccato fra nervo e muscolo e per l'aumento più o meno notevole della cronassia. Nelle forme più lievi e negli stadii meno avanzati della degenerazione si ha eterocronismo parziale fra nervo e muscolo ed eterogeneità del nervo di fronte alla cronassia (degenerazione parziale): negli stadii ulteriori, quando per aggravamento del processo si passa alla degenerazione totale, si ha eterocronismo completo (ineccitabilità) fra nervo e muscolo, cronassia muscolare aumentata ma però omogenea.

Interessanti sono i dati cronassimetrici nei casi dove, stabilitasi per un trauma una soluzione di continuo completa del nervo di moto, si interviene chirurgicamente mediante la sutura dei due monconi e ne consegue, in un lasso di tempo più o meno lungo, il ritorno completo della funzione. Bourguignon (1) ha potuto studiare l'evoluzione della cronassia in alcuni di questi casi. praticando dei controlli sistematici e successivi ad intervalli eguali di tempo, e mettendo in rapporto i dati ottenuti per mezzo della cronassimetria con le variazioni della sintomatologia clinica e funzionale, fino al ritorno completo della eccitabilità del nervo e del muscolo e al ripristino totale della funzione di movimento.

In genere le modalità attraverso le quali si compie la rigenerazione di un nervo in seguito a sutura, sono diverse a seconda che si interviene a breve distanza o a grande distanza dal trauma che ha provocato la interruzione: a seconda cioè che, al momento in cui viene praticata la sutura, i processi di degenerazione non sono ancora incomin

(1) BOURGUIGNON e DUJARIER. Soc. de Neurologie, 6 gennaio 1921.

ciati o quasi, oppure si sono già stabiliti completamente. Nelle suture precoci, la guarigione del processo è senza confronto più rapida e in ogni caso le modificazioni della cronassia che si osservano non sono mai così importanti come nei casi di sutura tardiva. Esaminiamo particolarmente qualcuno dei più importanti casi studiati da Bourguignon (*La Chronaxie chez l'homme*, pag. 281 e seg.):

a) Suture precoci. — Uno dei casi più tipici è quello di una donna di 57 anni, la quale viene operata di asportazione di un tratto di circa 10 cm. di nervo cubitale, in causa di un tumore dolorosissimo del nervo: seduta stante, la porzione di nervo asportata viene sostituita mediante l'innesto di un frammento di sciatico di cane, prelevato direttamente dall'animale vivente. L'operazione ha ottima riuscita e ulteriore svolgimento senza complicanze: la motilità ritorna completamente entro 13 mesi.

Il controllo dell'evoluzione della cronassia in questo caso è stato praticato a intervalli regolari dal 18° al 400° giorno dall'intervento operativo. Al primo esame, praticato, come si è detto, in 18ª giornata, si nota paralisi completa di moto e di senso a carico dell'ulnare: il nervo direttamente è del tutto ineccitabile, mentre stimolabile è il punto motore, e ancor più il muscolo per eccitazione longitudinale. La cronassia però è notevolmente aumentata, tanto sul punto motore quanto sul muscolo, per quanto non nello stesso grado: l'aumento è più marcato sul muscolo, il quale presenta inoltre segni di degenerazione parziale. In seguito, l'aumento di cronassia, tanto sul punto motore quanto sul muscolo, va facendosi sempre più marcato e dimostra un andamento graduale e progressivo: contemporaneamente il distacco che esiste fra i due valori della cronassia sul punto motore e sul muscolo va facendosi sempre meno evidente, mentre la eterogeneità del muscolo va facendosi sempre meno spiccata. Al 160° giorno la cronassia, tanto sul punto motore quanto sul muscolo, presenta valori identici, però 8 volte maggiori dei valori normali: l'eterogeneità del muscolo è completa (degenerazione totale). In un'ulteriore evoluzione, sul tronco del cubitale possiamo mettere in evidenza che le fibre sensitive hanno ripreso la loro eccitabilità, dimostrando valori di cronassia di poco superiori ai valori normali: il P. avverte qualche parestesia a carico dell'arto in questione, pur essendo sempre completa la paralisi di moto. A partire dal momento in cui si è ristabilita la cronassia sensitiva, l'andamento del processo muta del tutto: la cronassia, tanto del punto motore quanto del muscolo, accenna a diminuire considerevolmente e rapidamente, ma però non in maniera eguale. La cronassia del punto motore diminuisce in genere molto più rapidamente, cosicchè in poco tempo si viene a stabilire un netto eterocronismo. Contemporaneamente il muscolo torna a dimostrare una eterogeneità sempre maggiore. Solo in 240ª giornata dall'operazione, vale a dire 80 giorni dopo la comparsa della eccitabilità sensitiva, il nervo motore si dimostra nuovamente eccitabile, con una cronassia di poco superiore a quella dell'individuo normale, e cioè inferiore a quella del punto motore e a maggior ragione del muscolo. Il persistere dell'eterocronismo fra nervo e muscolo, nonostante la ricomparsa dell'eccitabilità, fa sì chè si mantiene ancora completa la paralisi di moto. Movimenti volontarii leggeri si hanno solo in 400ª giornata dall'intervento chirurgico e precisamente nel momento quando la cronassia del punto motore, nel diminuire, ha raggiunto un valore molto vicino a quello della cronassia del nervo: la cronassia del muscolo però è sempre eterogenea e, in alcune zone, è sempre fortemente aumentata.

Se invece la sutura è stata praticata a distanza notevole dalla lesione del nervo, in un momento cioè nel quale la cronassia ha già raggiunto, sia sul punto motore che sul muscolo, un valore notevolmente elevato, se esistono perciò sintomi evidenti di degenerazione, il ritorno graduale della cronassia verso i valori normali si compie in un modo, senza confronto, più lento, specialmente se ci riferiamo alla evoluzione della cronassia muscolare Anche in questi casi la eccitabilità del nervo motore compare a una distanza notevole tanto dalla comparsa della eccitabilità delle fibre sensitive, quanto dallo stabilirsi dei movimenti volontarii. Anche qui il nervo riprende la eccitabilità con valori di poco superiori alla norma e, in ogni caso, nettamente inferiori a quelli del punto motore e del muscolo. La motilità anche qui ricompare solo quando si

è meglio perfezionato l'isocronismo fra nervo e muscolo, pur non essendo del tutto scomparso l'eterocronismo parziale.

Oltre all'evidente interesse teorico, questi studi permettono alcune deduzioni che possono servire per la pratica e sopratutto per la prognosi di questi casi e cioè:

a) la sutura del nervo, per quanto eseguita precocemente, anche prima che compaiano a carico del muscolo processi di degenerazione, non impedisce per nulla il loro stabilirsi, e tanto meno il loro svolgersi ulteriore: le suture precoci possono solo abbreviarne il decorso;

b) quando un muscolo in degenerazione totale (cronassia elevata ed omogenea) dopo la sutura del nervo comincia a dimostrare eterogeneità sempre più marcata della cronassia, il cui valore va gradatamente diminuendo, possiamo indurre con certezza l'inizio dei processi di rigenerazione tanto nel muscolo quanto nel nervo;

c) la durata dei processi di rigenerazione di un nervo è in realtà molto più lunga di quanto possa apparire dal decorso clinico: anche quando le funzioni di motilità sembrano clinicamente ristabilite del tutto, l'esame cronassimetrico mette in evidenza un aumento della cronassia e un leggero eterocronismo ancora per un tempo abbastanza notevole. In una malata, nella quale, in seguito alla sutura del nervo, dopo circa 18 mesi si era ristabilita in modo quasi completa la motilità, Bourguignon neppure dopo cinque anni poteva rilevare alla cronassimetria valori perfettamente normali.

*
* *

Anche da questa semplice esposizione di fatti e di risultati è facile rendersi conto del progresso che la cronassimetria ha permesso di realizzare negli studii della eccitabilità, e della sua importanza quale mezzo di ricerca non solo in fisiologia ma anche in clinica, tanto per le indagini diagnostiche, quanto per le ricerche sperimentali. Ciononostante però bisogna riconoscere che, se facciamo astrazione per le scuole di Lapicque e di H. Frédéricq e per il laboratorio di Bourguignon, lo studio della cronassia non ha trovato finora in altri Istituti di fisiologia o di clinica campi ulteriori di applicazione e neppure controlli di nuove esperienze.

A voler indagare i motivi di questa scarsa diffusione del metodo, dobbiamo rivolgerci verso due ordini di fatti: da un lato motivi di ordine pratico, cioè il costo veramente notevole degli apparecchi necessarii all'indagine, specialmente quando si voglia sperimentare sugli animali superiori e sull'uomo, le difficoltà della tecnica, la quale richiede precisione ed esercizio, e forse anche quella specie di abbandono nel quale da qualche tempo vengono lasciati, specialmente in clinica, i problemi che riguardano la fisio-patologia della funzione muscolare. D'altro canto, motivi di ordine teorico sono rappresentati dalle critiche che, specialmente da parte di scuole tedesche, vengono rivolte alla cronassia, ai principii sui quali essa si fonda, al valore della sua applicazione nella pratica sperimentale e infine ai metodi che Lapicque ha proposto per determinarla. Queste critiche noi le vediamo sostenute anche da sperimentatori di provato valore e ricorrono anche nei due lavori più recenti in argomento, i due lavori di Blumenfeldt (1) e di Grund (2), usciti rispettivamente nel 1923 dalla Seconda Clinica medica di Berlino e nel 1925 dalla Policlinica medica di Halle. Queste critiche poggiano in genere sui seguenti punti fondamentali:

1) La cronassia, come caratteristica di eccitabilità, rappresenta un coefficiente non già di valore assoluto, ma solamente di valore relativo. Essa infatti non esprime nessuna nuova legge sperimentale, ma solo deve essere ritenuta come una semplificazione della formula di Weiss, in grazia alla quale, nel campo pratico, invece di consi-

(1) Ztschr. f. ges. exp. Med., vol. 35.
(2) D. Zeitschr. f. Nervenheilkunde, 1925.

derare e di determinare separatamente ciascuno dei due fattori *a* e *b*, è possibile limitare l'indagine al loro rapporto, cioè alla misura del tempo di passaggio della corrente di eccitazione, il quale varia col variare dell'eccitabilità dell'organo in esame. Come derivazione diretta della legge di Weiss perciò, la cronassia ha valore soltanto dove e per quanto la legge di Weiss ha valore, e cioè non già in generale per qualsiasi fenomeno di eccitazione, ma solamente per quei fenomeni alla cui provocazione sono necessarie quantità di elettricità, che, in funzione dei tempi di passaggio e delle intensità diverse, variano secondo una linea retta. Nei tratti invece dove sperimentalmente si determinano le inflessioni messe in evidenza da Lapicque (1), vale a dire dove entrano in giuoco valori di intensità e tempi di passaggio che stanno al di sotto e al di sopra di determinati valori massimi e valori minimi, la cronassia non può aver alcun valore.

2) Ma neppure nella sfera di validità della legge di Weiss la cronassia perde il suo carattere di relatività e di convenzionalità assumendo valore assoluto e generale. Essa infatti, pur nei limiti di validità della legge di Weiss, è strettamente legata al raddoppiamento della reobase, raddoppiamento che, per quanto giustificato da Lapicque sia con deduzioni matematiche, sia con considerazioni di ordine pratico che vedremo meglio in seguito, per questi AA. tedeschi deve essere considerato come affatto arbitrario.

3) Ma oltre ai suoi fondamenti teorici, anche il valore pratico della cronassia viene da questi AA. messo in dubbio e sopratutto la legittimità dei metodi proposti per determinarla, la loro semplicità, la loro rapidità, la loro precisione. La tecnica dei reotomi infatti cozza contro difficoltà pratiche di costruire un apparecchio che dia affidamento di tale precisione da non dare errori superiori al centomillesimo di secondo: seppure il reotomo di Weiss, unico forse fra tutti, può rispondere a tali esigenze, ne scapitano la praticità e la semplicità dell'indagine, che dovrebbero essere il miglior pregio della cronassimetria. La tecnica poi dei condensatori è ancor più imprecisa e in ogni caso, dal punto di vista teorico, non appare per nulla legittima; essa non dà i valori di tempo direttamente, ma permette di calcolarli solo indirettamente basandosi su di un fattore 0,37, che è essenzialmente empirico e non può avere perciò valore assoluto.

Invece della cronassia, che da un lato darebbe risultati di valore soltanto relativo e convenzionale, dall'altro, anche come metodo pratico, si presenterebbe di dubbia precisione e senza pregi di semplicità e di rapidità, vengono proposti per lo studio dell'eccitabilità altri coefficienti ed altri sistemi che, dal lato teorico, dovrebbero presentare maggiore legittimità e sono già stati applicati alla pratica sperimentale: il tempo di utilizzazione di Gildemeister (2) (Nutzzeit), la capacità di accumolo (Speicherungsvermögen) di v. Kries (3), il rapporto ampère-coulomb di Cremer (4) o la sua inversa matematica, il tempo ridotto di stimolazione (reduzierte Reizzeit) di Blumenfeldt (5), e infine la soglia di tempo della corrente minima (Zeitschwellenwert des minimalem Stromes) di Boruttau (6) e di Grund (7).

Col suo *tempo di utilizzazione* Gildemeister ha proposto di prendere in esame il valore minimo di tempo per il quale è necessario lasciar passare una corrente di data intensità per ottenerne gli stessi effetti eccitanti (il massimo di eccitazione) che se ne può avere lasciandola agire per un tempo praticamente infinito (corrente galvanica).

Questo coefficiente, che in pratica viene determinato per mezzo del reotomo a massa cadente proposto dall'A., è rappresentato da valori di tempo nettamente superiori della cronassia (in genere 10 volte i valori della cronassia) e che, nei diversi individui e ta-

(1) Journ. d. Physiol. et Pathol. gén., 1903, pag. 852, 1002: luglio 1907; luglio 1908.
(2) Ztschr. f. Biologie, vol. 62.
(3) Pfl. Archiv., vol. 176.
(4) Beiträge zur Physiologie, 1922.
(5) L. c.
(6) L. c.
(7) L. c.

lora anche in uno stesso individuo, possono presentare sensibili variazioni, non solo, come si verifica per la cronassia, in rapporto a variazioni di temperatura, di rapidità funzionale, di proprietà chimiche, fisico-chimiche e funzionali dell'organo in esame. per effetto di determinati veleni (p. e., il curaro), ecc., ma anche per modificazioni di forma e di intensità della corrente di eccitazione. Nell'uomo, dove fu sperimentato da Achelis e Gildemeister (1) (che ebbero cura di stabilizzare le resistenze del circuito mediante l'inserzione di una resistenza addizionale di 5000 Ohm), il valore del tempo di utilizzazione può oscillare sui 6 sigma, e può dimostrare qualche differenza. non bene identificabile, da muscolo a muscolo anche nei casi normali. Nei casi patologici però si presenta notevolmente aumentato, nei casi di degenerazione muscolare totale, mentre invece non dimostra sensibili modificazioni quando venga ricercato in casi di paralisi che non si accompagnino a fatti degenerativi.

Analoghi risultati ha dato sperimentalmente la ricerca del potere di cumulo di v. Kries, per quanto essa sia stata limitata ai muscoli della rana. Il potere di cumulo è un fattore numerico il quale indica il rapporto che viene sperimentalmente trovato fra la intensità della soglia galvanica e la intensità della corrente di minima durata capace di raggiungere la soglia di eccitazione; quel fattore cioè che ci dice di quanto noi dobbiamo aumentare la intensità della soglia galvanica per avere una corrente capace di raggiungere la soglia di eccitabilità col minor tempo di passaggio. In condizioni normali i nervi e i muscoli della rana dimostrano quozienti di cumulo eguali a 4, che aumentano notevolmente nel muscolo curarizzato: il muscolo cardiaco dimostra valori ancora maggiori anche in condizioni normali fra 5 e 6. Il fattore proposto da v. Kries, che però non è stato mai ricercato nell'uomo, viene determinato col mezzo di correnti brevissime ottenute mediante il pendolo di Helmholtz.

Restano ora da considerare il *tempo ridotto di stimolazione* di Blumenfeldt e la *soglia di tempo della corrente minima* di Boruttau e di Grund, coefficienti proposti di recente e che hanno già avuto pratica applicazione tanto in fisiologia quanto in Clinica.

Il *tempo di stimolazione ridotto* di Blumenfeldt è una diretta derivazione della formula molto complessa che Cremer, al Congresso tedesco di fisiologia del 1920, ha proposto per la misura della velocità di conduzione nervosa. La formula di Cremer comprende anche la eccitabilità dell'organo in esame, la quale vi è caratterizzata per mezzo del fattore M, che rappresenta il rapporto fra intensità e quantità minime di corrente di eccitazione (rapporto ampère-coulomb). Avendo la formula di Cremer valore generale, ha pure valore generale, come caratteristica dell'eccitabilità, il coefficiente M (rapporto ampère-coulomb), i cui due fattori possono venire determinati separatamente e con facilità per mezzo dell'esperienza. A scopo clinico, Blumenfeldt invece del fattore M di Cremer, ha preferito di prendere la sua inversa matematica 1/M, la quale, in relazione ai valori minimi di corrente necessarii alla stimolazione, rappresenta il rapporto fra una quantità e una intensità, e cioè un tempo, il « *tempo ridotto di stimolazione* ». Fra tempo ridotto di stimolazione e cronassia esiste una differenza sostanziale e cioè: la cronassia viene determinata direttamente come tempo in relazione a una determinata intensità (valore doppio della reobase); invece il fattore di Blumenfeldt non viene già misurato in relazione a una intensità determinata ma bensì risulta da due fattori (quantità e intensità) determinati separatamente in esperienze successive e che possono essere anche fra loro indipendenti. La sua determinazione viene fatta servendosi di un circuito nel quale è inserito l'organo da esaminare e la cui resistenza (*R*) da un lato viene stabilizzata per mezzo di una resistenza addizionale (2000 Ohm) e mentre può essere d'altra parte misurata di volta in volta attraverso il rapporto fra intensità (*i*) e tensione (*v*) della corrente usata ($R = \frac{v}{i}$). In questo circuito di eccitazione, può scaricarsi, col mezzo di un commutatore, tanto una corrente continua di voltaggio regolabile (la cui intensità viene misurata da un galvanometro di precisione) quanto

(1) Deutsches Arch. f. klin. Med., 117.

una serie di condensatori di capacità diverse, dal cui valore *C*, conoscendo il potenziale di carica (*V*), si può calcolare facilmente la quantità della corrente impiegata partendo dalla formula Q = C V. L'esperienza viene condotta nel seguente modo: in un primo tempo si eccita il preparato in esame mediante la corrente continua, e si determina così la intensità della soglia galvanica in ampère; in un secondo tempo si passa ad eccitare il preparato col mezzo delle scariche dei condensatori, variando successivamente tanto la capacità quanto il voltaggio, fino ad ottenere, attraverso combinazioni diverse, la più piccola quantità di elettricità capace di raggiungere la soglia di eccitabilità, vale a dire il più piccolo prodotto che si ottiene moltiplicando il voltaggio per la capacità. Questo prodotto minimo, esprimente la più piccola quantità, va diviso per l'intensità della soglia galvanica precedentemente determinata: si ha così, espresso in sigma, il valore del tempo ridotto di eccitazione. Questo metodo, che corrisponde bene negli animali, vale a dire negli organi messi a nudo, non può essere applicato all'uomo dato che non corrispondono all'atto pratico i condensatori per esattezza. Così Blumenfeldt in questo caso si trovò costretto a ricorrere, invece che ai condensatori, a delle correnti brevissime rettangolari ottenute da un reotomo (pendolo di Helmholtz), calcolando il secondo fattore (quantità) dal prodotto fra intensità e tempo di passaggio.

Le ricerche sperimentali per mezzo di questo metodo, che potrebbe, se ulteriormente perfezionato e reso più maneggevole, costituire un sistema di ricerca veramente pregevole nel campo della eccitabilità, sono ancora troppo limitate, essendo tutte comprese nel lavoro citato di Blumenfeldt. Intanto i valori ottenuti si dimostrano abbastanza costanti per uno stesso organo e per uno stesso animale: questi valori aumentano in modo abbastanza sensibile quando si tratta di muscoli paralizzati senza reazione degenerativa (nell'uomo) o di muscoli curarizzati (nella rana); valori altissimi si ottengono poi in clinica nel caso di muscoli paralizzati con evidente degenerazione.

Il coefficiente proposto da Boruttau e da Grund, corrispondente al tempo minimo di passaggio indispensabile quando si adoperi una intensità di corrente eguale a quella della soglia galvanica, coincide esattamente col « tempo utile » che Lapicque aveva adottato in un primo periodo dei suoi studii sulla eccitabilità e che in seguito abbandonò perchè in pratica non adatto. Questo fattore infatti corrisponde sempre a valori di tempo piuttosto elevati, in genere 10 volte maggiori della cronassia; ora specialmente se si esperimenta in organi lenti e patologicamente alterati, col tempo utile si ottengono tempi di passaggio tanto prolungati da cadere nella inflessione superiore della linea delle quantità e che perciò escono dai limiti di validità della legge di Weiss. Perciò, anche lasciando da parte la poca praticità del cronassimetro di Boruttau, che, determinando invece di stimolazioni isolate una serie di stimoli, pone in causa, oltre ai fattori intensità e tempo, il fattore frequenza del ritmo di stimolazione, e può dar luogo ad artificiosi comportamenti, come quello osservato da Grund nei muscoli in degenerazione totale (1), la precedente esperienza di Lapicque « sul tempo utile » ci dà sufficienti argomenti per ritenere inutile, anche per scopi clinici, l'adozione del coefficiente proposto da Boruttau e Grund.

*
* *

Da quanto abbiamo veduto, siamo noi ancora autorizzati a preferire per lo studio dell'eccitabilità, almeno nella clinica, la cronassia?

Io ritengo che a quante obbiezioni possano essere state fatte alla cronassimetria ha risposto esaurientemente L. Lapicque in una conferenza tenuta nel maggio 1925 alla

(1) Grund nei muscoli in degenerazione totale osservò che, col metodo di Boruttau, si ottiene, invece di un tetano durevole, una scossa unica; questo comportamento deriva certamente dall'aver usato un ritmo di stimolazione troppo frequente in rapporto alla scarsissima eccitabilità del muscolo.

Facoltà medica di Liegi, riportata nella *Presse médicale* del 16 settembre 1925. L'A., infatti, vi ricorda come, dal momento in cui in fisiologia si è potuto dimostrare il principio generale che, in qualsiasi caso, la caratteristica dell'eccitabilità è rappresentata, non già dalle variazioni accidentali di intensità le quali non possono in nessun caso modificare l'andamento reale dei fenomeni, ma bensì dal fattore *tempo*, molti sono stati gli sperimentatori, e forse i più valorosi e i più esperti, che si sono accaniti nella ricerca della legge generale, la quale, uniformandosi a questo principio, potesse comprendere e spiegare esattamente, anche nei minimi particolari, tutti i diversi aspetti attraverso i quali si rivela l'eccitabilità: la legge cioè che dovrebbe stabilire i limiti, le modalità e l'essenza della eccitazione elettrica. Di questi sforzi sono testimonio l'opera di Hoorweg, di G. Weiss, di Cremer, di v. Kries, di Gildemeister e, per lasciare molti altri, di L. Lapicque, il quale confessa lui stesso francamente di aver perduto molto e molto tempo in tentativi, dei quali l'ultimo è sboccato nella formula molto complicata e molto approssimata che nel novembre 1924 ha comunicato all'Accademia delle scienze di Francia. Però, di fronte alle difficoltà del problema, che lo rendevano, almeno per il momento, addirittura insolvibile dal lato teorico, l'A. pensò di liberarsi dalle pastoie delle speculazioni astratte che legavano ogni passo e decise senz'altro di passare all'esperienza, proponendo un « metodo di misura *pratico*, indipendente dalle teorie e dalle formule matematiche », la cronassimetria, la quale permetteva un grande e vasto respiro, in quanto dava la possibilità di procedere a una misura corretta e sufficientemente esatta agli scopi pratici sperimentali, senza che fosse indispensabile conoscere la formula analitica esprimente la legge generale dell'eccitazione in funzione del tempo.

In queste affermazioni di Lapicque io ritengo essere contenuto il maggiore valore della cronassia da un lato e la migliore risposta a qualsiasi critica partente da presupposti o da speculazioni teoriche. Una misura che, in senso stretto e rigidamente teorico, può essere ritenuta forse convenzionale, forse anche illeggittima, ma che la prova dei fatti e l'esperienza hanno legittimato in una somma di conoscenze di altissimo valore tecnico e pratico: una misura che appoggia sulla possibilità di una tecnica, la quale, in pratica, deve ritenersi sotto ogni riguardo corretta: tecnica, nei limiti di un discreto esercizio, facile, rapida, spedita e sopratutto esatta, applicabile senz'altro, tanto alle esperienze sull'animale, quanto alla clinica dell'uomo. Il valore pratico del metodo viene dimostrato dall'importanza dei risultati ottenuti, di fronte ai quali non reggono il paragone quelli di altri metodi forse teoricamente più esatti, pur nelle mani di eccellenti sperimentatori quali Gildemeister e v. Kries e di veri maestri come Cremer. Del resto quanto noi abbiamo dianzi a questo proposito veduto ci prova, senza eccezioni, che ogni risultato sperimentalmente ottenuto con questi altri metodi non è riuscito che una nuova conferma a fatti messi in precedenza in luce, con nettezza e con precisione senza confronto maggiori, dallo studio della cronassia. Senza contare che per la clinica è sempre preferibile un metodo che, pur non soddisfacendo completamente il teorico puro perchè basato essenzialmente sull'empirismo, ci si presenta sostenuto da una larghissima esperienza, da un metodo facile e perfezionato ed esattamente stabilito in tutti i suoi particolari, in confronto ad altri metodi tuttora in istudio, di scarsa maneggevolezza, di limitata esperienza.

*
* *

Allo stato attuale, la cronassia anche nella clinica deve considerarsi come il metodo più adatto, il metodo addirittura di elezione per lo studio della eccitabilità, sia per la precisione sperimentale che essa, in confronto a qualsiasi altro metodo finora proposto, consente, sia per la relativa facilità con la quale essa, dopo un conveniente esercizio, può venire applicata anche al letto del malato, permettendovi quella speditezza di indagine che è indispensabile alle usuali ricerche cliniche in serie.

Nella clinica, la cronassia trova vastissimi campi di applicazione: primo fra tutti il campo della elettrodiagnostica, che essa penetra col vantaggio di una maggiore esattezza e di una maggiore precisione, oltrepassando senz'altro i limiti e le antiche formule classiche della patologia dei nervi periferici, e illuminando aspetti completamente nuovi, quali p. e., le ripercussioni periferiche delle lesioni centrali, le alterazioni essenzialmente funzionali e transitorie, le modificazioni di funzione essenzialmente comprese nei limiti fisiologici, ecc., campi nei quali le conoscenze finora acquisite appaiono affatto insufficienti e richiamano fortemente, per la loro importanza, l'attenzione dello sperimentatore.

Ma anche all'infuori del campo che può toccare più specialmente la neuro-patologia, la clinica riserva alla cronassia tutto il campo, per molta parte inesplorato, della fisiopatologia muscolare, dove essa ha già dato una nuova e più brillante dimostrazione della unità e della inscindibilità del complesso funzionale nervo e muscolo, canone fondamentale specialmente per il clinico: importantissimi i contributi sui fenomeni di curarizzazione, sulle paralisi da eterocronismo, determinantisi cioè anche quando la eccitabilità dei due elementi nervo e muscolo è solo parzialmente compromessa, o addirittura viene a trovarsi aumentata: fatti che fanno fortemente meditare in presenza di sindromi di difficile interpretazione. Ricordiamo a questo punto che la cronassia se ci dà la misura diretta dell'eccitabilità, in via indiretta ci può dar nozione anche delle altre caratteristiche funzionali del muscolo: essa varia col suo stato anatomico, col suo stato fisico-chimico, con la diversità delle sue funzioni (esempio classico il comportamento nelle sinergie e negli antagonismi), con la forma e con la rapidità della contrazione, ecc. La cronassia permette anche l'analisi di quegli oscuri processi che sono le alterazioni intrinseche del muscolo; lo studio delle miotonie deve essere ulteriormente approfondito. Resta sempre un problema altamente interessante lo studio non ancora toccato dei rapporti fra cronassia e sistema endocrino-vegetativo. Nel campo della cardiologia la farmacologia sperimentale nell'animale, può condurre a nuove ed interessanti conoscenze un ulteriore progresso delle esperienze di M. Lapicque, di H. Frédéricq e di O. Veil sui diversi medicamenti ad azione cardiaca: esperienze le quali approfondiscano le indagini tenendo conto più esatto dell'azione dei diversi medicamenti in rapporto alle dosi diverse.

Anche in queste poche parole è quanto basta per intravvedere quale vastità di problemi si offrano ancora all'indagine cronassimetrica trasportata nella clinica. Merita in verità che anche da noi in Italia il metodo trovi una estesa applicazione.

Roma, 1926 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. Ascoli, dir. e resp.

Anno XXXIII Roma, 1° Settembre 1926 Vol. XXXIII-M (fasc. 9)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA DIMOSTRATIVA
E DI CLINICA MEDICA PROPEDEUTICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI TORINO
diretto dal prof. A. CECONI

Malattia di Banti e sindromi bantiane.

Dott. P. MARIN, assistente.

CAPITOLO I.

SOMMARIO. — 1. Stato attuale della questione. — 2. I caso clinico: esame oggettivo; diagnosi clinica; m. di B.; reperto anatomo-patologico. — 3. II caso clinico: esame oggettivo; diagnosi clinica; m. di B.; reperto anatomo-patologico. — 4. III caso clinico: esame oggettivo; diagnosi clinica; splenomegalia tromboflebitica; reperto anatomo-patologico.

1) Si discute ancora molto tra gli AA. intorno a ciò che deve intendersi per « Malattia di Banti », e precisamente se con cotesto termine si possa indicare una ben definita unità morbosa, come ha inteso il Patologo fiorentino, oppure semplicemente una sindrome clinica, come sostengono molti AA., specialmente stranieri. È noto infatti che il Banti nel complesso sintomato logico, designato col nome di « Splenomegalia con cirrosi epatica », ha inteso affermare una forma del tutto particolare di splenopatia, nettamente individualizzata nel gruppo caotico delle splenomegalie primitive. Ma contro

le vedute del Patologo italiano sono insorte obiezioni in vario senso, in gran parte tendenti a negare alle vedute medesime ogni fondamento nella realtà. È in generale ammesso che esista un complesso clinico-anatomico rispondente alle caratteristiche descritte dal Banti, ma che il medesimo non designi in maniera specifica una particolare malattia, potendo essere l'esponente di stati morbosi diversi, fra di loro differenti per etiologia, patogenesi ed alterazioni istopatologiche; non esistere, quindi, una m. di B., ma soltanto una sindrome o delle sindromi bantiane.

Il contrasto, in linea dottrinale senza dubbio molto profondo, diventa assai meno netto sul terreno della pratica. Infatti anche gli AA. che accettano le vedute del Banti, quando devono applicare le loro premesse dottrinali alla interpretazione dei fatti, si dimostrano assai meno sicuri, ammettendo che in realtà non è semplice tener differenziata, clinicamente ed anche anatomicamente, la malattia nel gruppo delle cosidette sindromi bantiane. E son costretti a dover riconoscere che le restrizioni attualmente imposte al concetto di « Morbus Banti » non possono essere che provvisorie, « evidentemente portando esse ad escludere dalla casistica bantiana un certo numero di forme, che forse dovrebbero esservi assegnate » (Bastai).

Coteste riserve trovano la loro giustificazione nei dati dell'esperienza, i quali ci dicono che le forme bantiane pure vanno facendosi sempre più rare, sempre più frequenti invece le impure, così frequenti da minacciare di assorbire le prime completamente. Inoltre, che le caratteristiche clinico-anatomiche, per cui le forme pure dovrebbero differenziarsi dalle impure sono di per sè così poco consistenti, da non impedire che un caso accettato oggi dal Banti stesso come forma pura, venga domani ripudiato come impuro sol perchè a suo carico sono venute in luce delle note nel campo etio-patogenetico, come il carattere famigliare, per es., da prima rimaste nell'ombra.

Evidentemente anche per la Scuola del Banti l'obiezione più grave, che sta di fronte alla dottrina classica, è racchiusa nella formula stessa che compendia i postulati fondamentali, su cui si basa l'indipendenza nosologica del Morbus Banti: « Unità nosografica caratterizzata, oltre che dal suo quadro morboso, da un complesso caratteristico di note istologiche, che unitamente alla mancanza di qualsiasi dato etiologico — alcoolismo, sifilide, malaria, ecc., atto a dare di per sè fatti analoghi a quelli propri di questa malattia — la circoscrive assai distintamente nel complesso delle altre splenomegalie primitive e secondarie » (Bastai). Definizione questa che lascia indubbiamente, nel suo severo esclusivismo, intravedere la probabilità che col progredire delle nostre conoscenze, nel campo etiologico sopra tutto, la m. di B. finisca col perdersi in assenza assoluta di forme pure.

Tutto sommato, quindi, non v'è in fondo tra i due punti di vista in contrasto differenza sostanziale, in quanto anche i sostenitori della dottrina bantiana pura ammettono che, per il momento almeno, una importanza assai maggiore, così agli scopi della teoria, come, e sopratutto, a quelli della pratica, compete alla m. di B. come sindrome clinico-anatomica, che non alla m.

di B. come entità morbosa a sè. La prima ci consente una visuale più ampia sull'argomento, con la quale si può meglio identificare singoli particolari, fra questi eventualmente quelli per cui la seconda viene eventualmente ad affiorare come entità morbosa indipendente.

*
* *

2) Come contributo alla conoscenza di queste sindromi, con il consiglio e con la guida del prof. Ceconi, che qui vivamente ringrazio, mi propongo di far noti tre casi studiati nel corso di questi ultimi anni nella Clinica medica prop. di Torino, i quali sotto diversi aspetti interessano la complessa questione della malattia di Banti. Nutro fiducia di non far cosa del tutto inutile se profitto dell'occasione per profilare con qualche larghezza, ma tuttavia senza inutili prolissità, le varie sindromi bantiane, o pseudobanti che dir si vogliano, che con tanta frequenza occorrono nella pratica e hanno finora arricchito e di certo continueranno ancora ad arricchire la casistica della m. di B.

Caso I. — F. M., 24 a., operaio, celibe. Entrato in Clinica il 1° dicembre 1914.

Nessun precedente famigliare d'importanza. Terzogenito di 15 fratelli, di cui 11 viventi e sani, il p. ha superato il morbillo a 4 anni, a 16 è entrato a lavorare in un dinamitificio e pochi mesi dopo ha cominciato a soffrire dei disturbi inerenti all'attuale malattia. Questi si sono iniziati in maniera subdola sotto forma di spossatezza insolita, cefalee frequenti, diminuita resistenza alle fatiche. Dopo qualche tempo il p. era anche impallidito alquanto. L'appetito è sempre stato buono; lo stato generale, in ogni modo, lentamente, ma progressivamente, ha continuato sempre a deperire, onde la riforma alla visita di leva. Però solo dopo due anni da questa, e sei dalle prime avvisaglie del male, l'anemia e la grande prostrazione delle forze hanno indotto l'ammalato a mettersi in cura.

È entrato allora (1912) in ospedale, dove, per diagnosi di malattia di Banti, è stato sottoposto ad applicazioni di raggi X sulla milza. Un po' migliorato, il p. ha ripreso il lavoro, che doveva lasciare dopo qualche mese una seconda volta per far ritorno nel luogo di cura. Nuovo miglioramento, seguito da ritorno al lavoro, cui il p. può attendere per circa un anno. Nel giugno ultimo (1914) improvvisamente è stato colto sul lavoro da brivido intenso, con senso di arsura in gola. Alla sera vomito di sangue, in parte coagulato. Il giorno dopo dolore puntorio al fianco sin. e leggero ittero generale; persisteva il senso di nausea, ma non si è ripetuto il vomito. Dopo 3-4 giorni, essendosi accorto che il ventre aumentava di volume, il p. è ricorso una terza volta all'ospedale. Durante due mesi di degenza ha presentato più volte vomito ematico, preceduto quasi sempre da brividi. La tumefazione dell'addome si è ridotta in seguito a cure diuretiche. Dopo altri tre mesi di cure in famiglia, per lo scadimento progressivo e notevole delle forze e per la ricomparsa della molesta tumefazione dell'addome, il p. ha dovuto ripresentarsi all'ospedale ed è stato accolto nella nostra Clinica.

Bevitore moderato di vino; nega la lue e la blenorragia.

Stato presente: Individuo di media statura, piuttosto gracile, deperito. Tinta terrea della cute; nessuna traccia di edemi. Mucose visibili fortemente pallide; ghiandole linfatiche esplorabili modicamente ingrossate.

Nulla ai polmoni ed al cuore.

Addome disteso, con reticolo venoso bene evidente sui fianchi. Liquido libero nel cavo peritoneale in notevole quantità.

Fegato non palpabile; la sua ottusità è spostata in alto al margine superiore della quinta costa.

Milza molto ingrandita, dura indolente liscia; arriva in alto al margine superiore dell'ottava costa, confina in basso con la ombelicale trasversa e tocca in avanti il prolungamento della parasternale sin.

Pressione mass. 90.

Sangue: Hb 15; GR. 1,000,000; GB. 1500; Vgl. 0,75. Pn. 66; Es. 1,5; B. 0,5; L. 30; Mon. 3. Aniso- e poichilocitosi di modico grado, non eritroblasti.

Resistenze globulari: R_1 0,46-0,48; R_2 0,36-0,38.

Prove di emolisi, quella di L. D. compresa, senza risultato.

Orine: velo di albumina; intensa urobilinuria; ammoniuria intensa.

Nelle feci presenza di sangue, non di uova di parassiti.

Cutireazione e RW negative.

Il p. è stato degente nella Clinica per un mese e mezzo durante il qual tempo è andato progressivamente aggravandosi.

La temperatura ha segnato quasi regolarmente delle punte serali sui 37,9-38,2. In sedicesima giornata il rialzo ha raggiunto i 39,8, preceduto da brividi; verso sera ha seguito una abbondante ematemesi. Dopo due giorni la curva termica era ritornata ai livelli di prima.

L'ascite ha richiesto per tre volte la paracentesi; il versamento ha presentato sempre molto netti i caratteri del trassudato.

Periodicamente dolori improvvisi, a tipo trafittivo, in corrispondenza della milza; più frequenti e più continuativi dolori diffusi all'addome, talvolta prevalentemente epigastrici, più spesso nei quadranti inferiori.

Dopo un mese di degenza il sangue presentava: Hb. 15 %; GR. 1,400,000; GB. 1200; Vgl. 0,5. Pn. 64; E. 1; L. 30; Mon. 4; Miel. neutr. 1. Granulofilamentosi 3-4 %; marcata anisocitosi, con molti poichilociti; qualche policromasico; qualche normoblasta.

Negli ultimi 15 giorni le ematemesi, in genere poco abbondanti, sono state molto frequenti, mentre le condizioni dell'infermo sono andate rapidamente aggravandosi.

Morte in coma in 46ª giornata.

Diagnosi clinica: Malattia di Banti.

Autopsia: Modico idrotorace bilaterale. Edema polmonare acuto. Idropericardio. Modica ipertrofia del ventricolo sin. Valvole integre. Aorta liscia e lucente nel tratto toracico; nella sezione addominale presenta, subito al disotto del tripode celiaco, chiazze di ispessimento dell'intima.

Ascite. Ghiandole linfatiche mesenteriche e preaortiche un po' ingrossate e rosse. Catarro diffuso dello stomaco. Vene esofagee mediocremente ectasiche.

Fegato gr. 1020, duro, di colorito giallo; periepatite ed epatite interstiziale, con lobulazione interna delimitata da connettivo irregolarmente distribuito; colorito giallo; consistenza dura.

Sclerosi della porta, con trombosi parietale in via di organizzazione.

Endoflebite della splenica.

Milza gr. 1200; capsula poco tesa, leggermente opacata.

Trabecole ispessite; tessuto di sostegno aumentato; polpa grigio rosea; non si distinguono i follicoli.

Reni anemici. Midollo osseo rosso funzionante.

Reperti istologici. — *Fegato*: Capsula notevolmente ispessita, formata da connettivo in parte fibroso, in parte cellulare; vi si notano anche infiltrazioni linfocitarie, specie verso le parti profonde. Le diramazioni della glissoniana nell'interno dell'organo sono pure molto ipertrofiche, formate da connettivo in parte fibroso, in parte cellulare, sempre ricco di infiltrazioni lin-

focitarie. Esse contengono inoltre numerosi canalicoli biliari neoformati. L'organo è suddiviso dai fasci di connettivo in lobulazioni grandi ed irregolari, tuttavia gli acini conservano abbastanza bene le loro strutture, mentre le cellule epatiche dimostrano solo scarsissime traccie di degenerazione.

Minime traccie di ferro.

Milza: capsula notevolmente ispessita, per connettivo cellulare, più che fibroso; trabecole molto robuste, pure molto ricche di fibroblasti. La struttura normale della milza è quasi dovunque scomparsa; la polpa è diffusamente occupata da fasci di connettivo, che si intrecciano in vario senso, formando delle maglie piuttosto strette. Gli elementi di questo connettivo sono tutti fibroblasti giovani, fusati, con nucleo grande, ovale, allungato, con reticolo cromatinico bene colorabile. Male si distinguono i seni, che sono dovunque ristretti, talvolta contengono delle cellule globulifere, ma in scarso numero. Nella polpa si possono distinguere, accanto a cellule spleniche, polinucleati in discreto numero ed anche qualche plasmacellula, inoltre globuli rossi abbastanza numerosi. Sparse nel parenchima si notano delle emorragie di poca estensione. I follicoli sono molto radi, piccoli, talvolta ridotti ad un piccolo accumulo di linfociti attorno all'arteria; sono mal delimitati dalle parti vicine, perchè anche tra gli elementi che li compongono si infiltrano i fibroblasti. L'arteria centrale non presenta che un leggero ispessimento della media.

Nei *gangli linfatici* addominali diminuzione sensibile del tessuto linfadenoide con ispessimento discreto dello stroma connettivo. Qualche cellula globulifera e pigmentifera. Tanto nella milza che nelle ghiandole linfatiche è molto debole la reazione del ferro.

3) Caso II. — G. G. E., 13 a.; scolaro; entrato nella Clinica il 15 luglio 1922.

Padre morto per malattia (tifo?) contratta in guerra; madre e tre fratelli viventi e sani. Il p. si è sviluppato regolarmente ed è stato bene fino ai 9 anni. A quest'età, e precisamente nell'estate 1918, ammala di influenza complicatasi con broncopolmonite, da cui guarisce in una ventina di giorni. Indi di nuovo bene fino al dicembre dello stesso anno. A quest'epoca il p. comincia a sentirsi fiacco, di poca voglia, mentre si accorge di un graduale aumento di volume del ventre, che lo costringe a rallentare la stretta della cintura. Nessun disturbo dell'appetito. Nel gennaio 1919 è divenuto anche molto pallido; le cure prescritte dal medico non danno, però, beneficio alcuno ed il piccolo malato il mese successivo, viene accolto nell'ospedale infantile e vi rimane per quattro mesi, curato per anemia splenica. Ritornato in famiglia un po' migliorato, il p. può riprendere la scuola, che frequenta fino a tutto l'anno scolastico 1920. Nell'estate e nell'autunno di quest'anno lentamente torna a peggiorare e sul principio dell'inverno è portato nuovamente a Torino, al S. Giovanni, dove si fa diagnosi di m. di B. e si pratica una cura con raggi X sulla milza con risultato scarso. Nell'estate 1921 la sintomatologia si aggrava ulteriormente e si complica; compare ittero, l'alvo si fa saltuariamente diarroico, compaiono di quando in quando delle epistassi, disturbi tutti questi che sarebbero migliorati alquanto, durante l'inverno, l'ittero anzi essendo scomparso del tutto. Un mese prima dell'ingresso nella Clinica ricompare l'ittero generale, seguito a breve distanza da un ulteriore aumento del volume del ventre e da dolori accessuali all'ipocondrio sin.

Il p. è venuto in osservazione nella nostra Clinica da un reparto chirurgico dell'ospedale.

Stato presente: Individuo di sviluppo proporzionato all'età, deperito alquanto nella nutrizione. Ittero generale bene evidente, senza prurito. Non edemi. Scheletro regolare; dita a bacchetta di tamburo. Ghiandole linfatiche non ingrossate. Polmoni e cuore normali. Addome disteso, con marcato circolo venoso sui lati, indolente alla palpazione; versamento ascitico mobile. L'ottusità del fegato è spostata in alto al margine superiore della quinta costa, non è ben delimitabile in basso; non si riesce ad avvertire con la pal-

pazione il margine epatico. Milza notevolmente aumentata di volume; si estende dal margine sup. della settima costa alla ombelicale trasversa; raggiunge in avanti la mediana sulla metà inferiore della xifo-ombelicale. È dura, a superficie liscia, indolente, mobile col respiro.

Pressione mass. 100.

Sangue: Due esami praticati nei dieci giorni di degenza del p. nella Clinica hanno dato risultati pressapoco eguali: Hb. 40 %; GR. 3,000,000; GB. 7500; Vgl. 0,60.

Formula: Pn. 79; E. 4; L. 14; Mono. 3. Leggera anisocitosi, con qualche poichilocita; non gl. r. nucleati.

Resistenze globulari: R_1 0,46-0,48; R_2 0,34-0,36.

Nelle urine: reaz. dell'urobilina intensa; presenti i pigmenti e gli acidi biliari. Ammoniaca aumentata (15 % dell'N. totale).

Cutireazione negativa. Reaz. di Wassermann negativa.

Levulosuria sperimentale positiva solo con 100 gr. di lev.

La temperatura, che presentava regolarmente delle punte serali non superiori ai 37,8-37,9, in quarta giornata si è improvvisamente elevata a 39,5, con brivido, mantenendosi tra questa cifra ed i 39 per circa 36 ore; dopo di che ha ripreso la curva di prima. Il p. accusava dolori accessuali, a tipo trafittivo, ora all'epigastrio, ora più verso l'ipocondrio di sin., ora invece più verso quello di destra.

Il liquido ascitico vuotato con la paracentesi presenta un colorito giallo-scuro e dimostra netti i caratteri del trassudato. Dopo lo svuotamento dell'ascite si riesce a palpare il margine del fegato, all'epigastrio, molto indurito.

Confermando la diagnosi di « Malattia di Banti », si rimanda il p. nella sezione chirurgica (prof. Bobbio), dove è sottoposto a splenectomia il 27 luglio 1922. Vinte alcune aderenze al polo superiore, l'asportazione del tumore splenico è portata a termine con facilità. Il fegato presenta una superficie grossolanamente granulosa, con periepate ispessito. Si pratica la omentopessia.

Il p. 4 giorni dopo l'operazione è stato assalito da febbre elevata, che si è mantenuta continua. In 10ª giornata interviene vomito bilioso e quindi ematico. Morte in 11ª giornata.

Autopsia: Colorazione itterica diffusa; non emorragie cutanee. Lievi fatti ipostatici nei polmoni. Miocardio ed orifizi valvolari normali. Nell'addome versamento libero in discreta quantità, giallo-torbido; mesenterio ispessito. Stomaco ed intestino ripieni di sangue fluido. Non ulcerazioni della mucosa gastrica. Vene del cardias fortemente dilatate e tortuose. Fegato un po' ridotto di volume (gr. 780), duro, a superficie grossolanamente bernoccoluta. Sulla superficie di taglio in mezzo ad abbondante connettivo irregolarmente distribuito spiccano piccole zone di tessuto epatico fortemente colorate in giallo. Periepate ispessito. Grosse vie biliari pervie. Non sclerosi della porta. Pancreas di consistenza normale. Reni itterici. Leggera tumefazione di qualche ghiandola linfatica mesenterica e retroperitoneale.

Milza gr. 800 (vuota del sangue). Capsula ispessita a zone, superficie liscia. Polpa di colorito rosso vinoso, consistente, disseminata da numerose emorragie puntiformi. Trabecole non apprezzabilmente ispessite. Follicoli grossi e molto numerosi.

Reperti istologici. — *Fegato*: Periepate notevolmente ispessito, per tessuto fibroso molto stipato; manda nel parenchima dei robusti sepimenti, che vanno a confondersi con il connettivo interlobulare. Cirrosi anulare molto accentuata. Tutti gli spazi portobiliari dimostrano cospicuo aumento del connettivo, sia attorno ai rami portali, che alle diramazioni biliari. Notevole neoformazione di canalicoli biliari.

I fasci fibrosi, che si intrecciano in forma più o meno irregolarmente anulare, sono costituiti da fibre grossolane che si mettono in rapporto sia con i rami portali, che con quelli biliari. Tra i singoli fasci di queste fibre si

rilevano abbondantissimi accumuli cellulari del più vario tipo e della più varia specie. Questi accumuli sono sopratutto in rapporto con i vasi biliari, medi e piccoli, che presentano diffusamente fenomeni di peri- e di angiocolite, con infiltrazione linfocitaria e leucocitaria. Reazione plasmacellulare molto accentuata. Qua e là anche qualche accumulo di cellule giganti, intorno ad ammassi di sostanza amorfa, giallo nerastra, che non dà la reazione del ferro (vecchi stravasi di bile?). Infine dovunque disseminate nel tessuto di proliferazione interlobulare delle produzioni a tipo di nodi linfatici, senza rapporti manifesti nè coi vasi biliari, nè coi vasi sanguigni; presentano vivace attività cariocinetica, come i centri linfatici. Fenomeni estesi di endoarterite obliterante ed anche di endoflebite nei rami portali. Tessuto elastico abbondante nella capsula e nel connettivo interlobulare. Scarsissimo il ferro.

Milza: Capsula irregolarmente ispessita per tessuto fibroso, ricca di tessuto elastico; manda numerose propagini fibrose nella polpa, dove queste si intrecciano a formare delle maglie irregolari. Trabecole non ben delimitate verso la polpa, modicamente ispessite, ricche di tessuto elastico. La polpa contiene numerose cellule fusate mentre è relativamente povera di cellule spleniche; vi sono molto abbondanti i linfociti ed anche i polinucleati neutrofili e gli eosinofili; rare le plasmacellule; scarsi i globuli rossi dove non ci sono emorragie. Seni venosi in certi punti congesti, nella maggioranza però di volume normale, con endotelio pure normale. Non cellule globulifere e pigmentifere. Reticolo in certi punti ispessito, ma solo modicamente. Qualche focolaio di sclerosi periarteriosa, prevalentemente attorno alle arterie della polpa; in corrispondenza della sclerosi si nota anche proliferazione di fibre elastiche. Follicoli molto numerosi e sviluppatissimi, così da dare l'impressione di una vera ipertrofia; bene evidenti i centri germinativi e ricchi di cariocinesi; le arterie centrali non presentano alterazioni apprezzabili. Talvolta risultano poco netti i confini dei follicoli con la polpa, la periferia dei follicoli apparendo come invasa dagli elementi di quest'ultima. Delle piccole emorragie sono sparse dovunque nel parenchima, ma sopratutto negli strati sottocapsulari ed attorno ai vasi trabecolari; si nota pure qualche piccolo ematoma a sede perifollicolare, che talvolta infiltra e dissocia gli elementi del follicolo. Ferro molto scarso in forma diffusa e granulare.

Nelle *ghiandole linfatiche* (mesenteriche e preaortiche) leggero grado di congestione, con modica dilatazione dei seni; del resto rapporti normali.

Nulla di particolare nei reni ed altri organi.

4) Caso III. — B. S., 29 a.; coniugata; casalinga. Entrata in Clinica il 9 febbraio 1923.

Nessun precedente familiare d'importanza; genitori vivi e sani.

Quarta di sette fratelli, tutti vivi ed in buona salute, la p. ha avuto normale il primo sviluppo e dai 12 anni ha atteso prevalentemente a lavori agricoli. Dopo il matrimonio, cioè dall'età di 24 anni, si è occupata invece delle faccende di casa e solo eccezionalmente dei lavori di campagna. Le mestruazioni, iniziatesi a 18 anni, si sono susseguite sempre irregolari per quantità e periodo di ritorno. Abitazione sana; nutrizione sufficiente. La p. ha avuto due gravidanze alla distanza di circa un anno e mezzo l'una dall'altra; la prima è andata regolarmente a termine ed il nato gode buona salute; la seconda è stata pure portata a termine, ma nel decorso si è complicata con i sintomi della malattia attuale. Il feto, nato vivo e vitale, privo di allattamento materno è progressivamente deperito andando a morte dopo due mesi. Non infezioni veneree, nè lue.

Rosolia nell'infanzia; del resto nessuna malattia fino all'attuale. Dice però la p. che dall'età di 15 anni ha cominciato ad andar soggetta a disturbi generali, che i medici hanno sempre attribuito alla clorosi, contro la quale ha fatto ripetute cure. I famigliari aggiungono che l'ammalata era da varii anni sempre molto pallida.

Nell'ottobre 1922, essendo incinta al settimo mese, la p. ha cominciato ad

avvertire senso di grande spossatezza, edemi agli arti inferiori e il volume del ventre aumentato in maniera sproporzionata al periodo della gravidanza. Un po' alla volta la p. si fece anche più pallida del consueto. Dopo qualche tempo dall'inizio dei sintomi ora detti si accorse pure che le orine si erano fatte rossastre e torbide. Avvenuto il parto, scomparvero gli edemi ai piedi, ma il ventre anzichè diminuire riprese ad aumentare di volume e notevolmente. L'orina manteneva invariati i suoi caratteri. Verso la fine del gennaio 1923 la p. si fece vedere per la prima volta dal medico, il quale constatato un versamento ascitico praticò la paracentesi, estraendo circa 5 1/2 litri di liquido citrino; ma poi, sospettando, per i caratteri dell'orina, una nefrite, consigliò il ricovero ospedaliero.

Mai vomito, nè conati di vomito; mai sarebbe stato notato colorito abnorme delle feci, da far pensare ad una melena; appetito sempre discretamente conservato. La p. è accolta nella Clinica alla distanza di un mese e mezzo dal parto.

Stato presente: Donna di media statura, regolarmente costituita, in condizioni di nutrizione discretamente buone. Cute e mucose estremamente pallide. Non si palpano ghiandole linfatiche. Polmoni normali. Cuore di volume normale; soffio sistolico dolce su tutti i focolai; nessun rinforzo del secondo tono sulla polmonare. Addome notevolmente ed uniformemente disteso, con cicatrice ombelicale sporgente, senza traccia alcuna di circolo venoso collaterale; nessun dolore alla palpazione. Versamento ascitico mobile. Il fegato è spostato al margine superiore della quinta costa sull'emiclaveare; non è ben esplorabile in basso. La milza confina in alto con il margine superiore della settima costa, taglia l'arco costale sulla parasternale sin.; arriva in basso all'ombelicale trasversa. È liscia, molto dura, indolente.

Temperatura 37,9; Polso 90; Press. massima 105.

Sangue (vedi tabella più avanti).

Orine: 500 cc. nelle 24 ore, con 1024 di D.; torbide, color lavatura di carne, ricche di muco, con reazione alcalina. Albumina 1/2 %; minime traccie di urobilina; nel sedimento: numerosi globuli rossi e globuli bianchi; assenza di cilindri e di cellule renali.

Nelle feci (raccolte senza inquinamento con le orine) assenza di sangue (benzidina); rare uova di tricocefalo.

Resistenze globulari: min. 0,46-0,48; med. 0,36-0,38.

Bilirubinemia (v. d. Bergh) in minime traccie (R. ind.).

Cutireazione e R. di W. negative.

Durante due mesi è stato necessario praticare quattro volte la paracentesi (4-5 litri per volta), il liquido avendo sempre presentati molto netti i caratteri di un trassudato. Dopo le paracentesi mai è stato possibile di palpare il fegato. Funzioni digestive discrete, mai nausea nè vomito; sangue nelle feci sempre negativo. T. con punte irregolari vespertine di 37,8-38. L'esame cistoscopico praticato dallo specialista ha dimostrato la causa dell'alterazione urinaria nella presenza di polipi vescicali calcificati. La ematuria in ogni modo era ridotta a poca cosa già dopo 15 giorni di degenza, essendo anche molto diminuiti i globuli bianchi nel sedimento.

Tutte le prove funzionali per il fegato (levulosuria alimentare, emoclasia digestiva del Widal, blu di metilene) ripetutamente praticate, si sono dimostrate sempre negative. Urobilina nelle orine sempre assente od in minime traccie.

La cura arsenicale praticata si è dimostrata senza efficacia; così pure una serie di applicazioni di raggi X sulla milza. Consigliammo perciò l'intervento chirurgico (splenectomia). Diagnosi clinica (fatta in lezione): Splenomegalia tromboflebitica per trombosi circoscritta (?) alla vena splenica.

All'atto operativo (prof. Uffreduzzi): peritoneo normale, circolo venoso mesenterico iniettato, ma in modica misura. La milza ha incontrato tenui aderenze con il lobo sin. del fegato e con lo stomaco, senza cospicuo accompagnamento di vasi nuovi, di modo che l'emostasi riesce facile e la perdita

di sangue è minima. La vena splenica si presenta un po' tortuosa. Il fegato dimostra caratteri assolutamente normali sia all'ispezione, come alla palpazione. Una esauriente esplorazione del tronco portale, così pure l'escissione di un frammento di fegato a scopo di biopsia son rifiutati dal chirurgo, interessando portare a termine il più rapidamente possibile l'atto operativo. È praticata la omentopessia.

Dopo la splenectomia la p. è rimasta molto abbattuta per più di venti giorni; in seguito la situazione si è cambiata con una ripresa graduale delle forze e dell'appetito e col ritorno di un senso di benessere. L'ammalata ha voluto perciò ritornare in famiglia, dove continuò a migliorare; dopo due mesi lasciava il letto libera ormai da ogni molestia.

Il 14-7-1923 la p. è venuta a farsi vedere in clinica. L'addome era completamente libero da liquido; persisteva un grado ancora notevole di anemia; nelle orine sempre piccole quantità di sangue; urobilina assente.

Il 7-12-1923 viene a farsi vedere ancora: aspetto di persona del tutto sana, pur persistendo ancora una discreta oligocromia. Sempre assente l'urobilina nelle orine, del resto limpide, prive di albumina e di sangue, con scarsissimi globuli bianchi nel sedimento.

Il 12-5-1924 nuova visita: condizioni sempre buone, migliore anche la crasi del sangue. Nelle orine minime traccie di urobilina; vi è pure nuovamente presente un po' di sangue, con globuli bianchi nel sedimento. La p. dice che il colorito dell'orina va di frequente soggetto a modificazioni, questa alle volte essendo per periodi anche lunghi limpida e chiara, alle volte invece torbida e rossastra. Non avverte però particolari molestie.

Il 27-4-1925 l'operata continua in condizioni assolutamente normali, presentando pure una crasi del sangue buona (vedi tabella).

Dati ematologici.

DATA	Hb.	Globuli rossi	Globuli bianchi	Val. gl.	Neutrofili	Eosinofili	Basofili	Linfociti	Monociti	OSSERVAZIONI
Dal 9-2 al 30-3-1923 (media)	30	3.450.000	6.000	0.4	64	2	—	25	9	Marcata aniso- e poichilocitosi; qualche policromatofilo; saltuariamente qualche raro normoblasta.
31-3-1923	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Splenectomia.
4-4-1923	35	4.500.000	9.000	0.38	75	1	—	18	6	Discreto grado di aniso- e poichilocitosi: numerosi policromatofili: qualche raro normoblasta; qualche mielocita neutrofilo.
18-4-1923	35	5.100.000	16.000	0.34	81	0.7	0.3	8	10	
7-12-1923	50	4.500.000	11.000	0.55	41	5	—	43	11	Globuli rossi di aspetto normale.
27-4-1925	75-80	4.700.000	6.000	0.83	34.5	4	—	47	14-5	

Anat. pat. della milza. — Peso gr. 800 (vuota di sangue); cm. 18,5 12, 6,5; colorito biancastro-torbido per perisplenite diffusa, più o meno intensa; qua e là delle strette infossature sulla superficie. Sulla superficie di sezione colorito rosso mattone molto vivo ed uniformemente diffuso; non si distinguono i follicoli. Trabecole evidentemente ispessite; tessuto di sostegno fortemente aumentato e sclerotico, così da stridere quando si striscia sopra col filo del coltello.

All'esame microscopico: Capsula ispessita, dove più dove meno, costituita da tessuto fibroso povero di nuclei e da numerose fibre elastiche; in

molti punti manda nella polpa delle propaggini fibrose, che intrecciandosi vanno a fondersi col tessuto sclerotico di questa. Trabecole piuttosto robuste e ricche di tessuto elastico; non sono ben limitate verso la polpa, in cui mandano spesso dei fasci fibrosi. Cordoni della polpa molto ampliati e costituiti da una mescolanza di elementi cellulari, in parte fusati, in parte col carattere di cellule spleniche, che sono in grande prevalenza; relativamente scarsi i linfociti ed i polinucleati neutrofili; radi gli eosinofili e rari esemplari di plasmacellule; scarsi anche gli elementi del sangue, dove non ci sono emorragie. Nei seni venosi, accanto agli elementi del sangue, si notano spesso delle cellule endoteliali sfaldate, a protoplasma piuttosto rigonfio, che talvolta contengono del pigmento giallastro; non si vedono cellule globulifere tuttavia. Pure nei seni, ma molto di rado, si incontrano cellule giganti polinucleate, il cui rapporto con i megacariociti non appare evidente.

I seni venosi, che risaltano molto bene sulle sezioni colorate col *Mallory*, sono molto numerosi, nella maggioranza ristretti, con contorni rotondi od irregolarmente ovalari, per lo più con scarso contenuto di globuli rossi e di elementi cellulari. Soltanto nelle zone più periferiche si dimostrano in vari punti congesti e piuttosto distesi dal sangue. Il loro rivestimento endoteliale non presenta alterazioni apprezzabili.

Ma il fatto più saliente consiste in una sclerosi di notevolissimo grado, che interessa tutto l'organo, sebbene non in maniera uniforme, la sua intensità variando da un punto all'altro. In tale processo è diffusamente interessato il reticolo delle fibre precollagene, che si dimostrano iperplasiche ed ipertrofiche. La sclerosi presenta sempre il suo massimo sviluppo intorno ai rami arteriosi, che risultano interessati in tutto il loro tragitto, follicolare, pre- e transfollicolare. Si vedono tuttavia disseminate nella polpa anche delle vere placche sclerotiche, che non presentano rapporti evidenti coi vasi.

I follicoli, che sono molto distanziati fra di loro, presentano in parte aspetto normale, o quasi, in parte invece fenomeni più o meno accentuati di sclerosi. Questa si diffonde sempre dall'arteria centrale, ma a seconda del vario decorso di quest'ultima, colpisce in sedi molto variabili i follicoli. Per cui questi si presentano alle volte sotto forma di aloni circolari che attorniano l'arteria, la quale alla sua volta è circondata da robusti fasci di fibre; altre volte invece sotto forma di semilune, che si addossano alla sclerosi periarteriosa.

La sclerosi si associa dovunque ad una abbondante neoformazione di fibre elastiche, che risaltano bene sopratutto nei follicoli sclerosati. Attorno ai vasi trabecolari, nelle zone sottocapsulari e talvolta anche in vicinanza dei follicoli si incontrano abbastanza di frequente dei piccoli stravasi sanguigni.

Con la reazione del ferro (bleu di *Turnbull*) si mette in evidenza scarso ferro diffuso nella polpa e nei seni; qualche piccolo accumulo granulare sparso qua e là nella polpa; nello spessore delle trabecole invece si incontrano spesso delle masse granulari ferruginose discretamente estese.

Le pareti dei vasi arteriosi dimostrano talvolta modico ispessimento della media.

Sul moncone della vena splenica fenomeni molto accentuati di endoflebite, l'intima essendo notevolmente ispessita per proliferazione di connettivo sclerotico, con scarse cellule prevalentemente stellate; l'elastica in vari punti appare frammentata.

Riassumendo, le caratteristiche istopatologiche della milza consistono essenzialmente in questo: Fibradenia intensa, che interessa, in grado maggiore o minore, tutta la polpa; seni venosi ristretti o di ampiezza normale, ma molto numerosi, così da conferire alla polpa, nelle sezioni colorate con il Mallory, un vero aspetto cribiforme; sclerosi periarteriosa follicolare, pre- a transfollicolare; ispessimento fibroso della capsula e delle trabecole; neoformazione elastica parallela alla sclerosi; piccoli ematomi multipli trabecolari, sottocapsulari ed anche perifollicolari; endoflebite della splenica, con proliferazione fibrosa dell'intima.

CAPITOLO II.

SOMMARIO. — 1. Identità clinica dei primi due casi con la m. di B. e differenze istopatologiche. — 2. Alcuni esempi di sindromi bantiane istologicamente simili e criteri seguiti per giustificarne l'assegnazione alla m. di B. — 3. Analogie tra la splenomegalia del I caso e la splenomegalia emolitica; la milza bantiana nella famiglia delle milze iperemolitiche. — 4. La splenomegalia con cirrosi epatica complicazione fortuita della anemia splenica. — 5 L'ittero emolitico cronico come sindrome bantiana. — La m. di B. nel quadro delle cirrosi splenomegaliche. — 7. Le crirosi splenomegaliche di Eppinger. — 8. Le sindromi splenomegaliche da angiocolite cronica recidivante. — 9. Le splenomegalie e cirrosi splenomegaliche luetiche. — 10. Le malariche.

1. — La diagnosi di m. di B., con cui i nostri due primi pazienti furono mandati al tavolo anatomico, rispet. a quello operatorio, clinicamente non poteva andar incontro ad obiezione alcuna, in presenza di un'anamnesi così esplicita, come quella che ci era stata riferita da ambedue gli ammalati. I dati clinici sintomatologici e di decorso, l'evoluzione dei fatti morbosi ed i reperti dell'esame fisico rispondevano nel loro insieme molto bene alle linee generali del quadro morboso, indicato come proprio della m. di B.

La « Splenomegalia con cirrosi epatica », dice il Banti, colpisce sopratutto individui giovani (percentuale massima tra 15-25 anni). La scena dei fatti morbosi è aperta dall'aumento di volume della milza, che si stabilisce in modo subdolo ed è scoperto a caso. Segue l'anemia con tutti i sintomi che le sono propri; la sua intensità presenta variazioni individuali notevoli. Talvolta procede lenta con remissioni ed esacerbazioni, aggravandosi nel corso degli anni fino a valori di Hb 30 %; altre volte essa rappresenta un fenomeno tardivo e dà pochi disturbi, può tuttavia subire aggravamenti improvvisi e forti. In certi casi, infine, l'anemia può mancare del tutto fino al 2° periodo.

Normali le funzioni digerenti; integro il fegato sia anatomicamente che funzionalmente. In presenza di forte anemia possono verificarsi dei fenomeni di diatesi emorragica a carico delle varie mucose, ma il fatto non è frequente.

Questo il quadro del cosidetto 1° periodo che dura da 3 a 5 anni; ma può arrivare anche a 12.

L'inizio del 2° periodo è segnato dallo stabilirsi della complicazione epatica; il fegato si ingrandisce, è liscio e di solito indolente; le orine si concentrano e diventano urobilinuriche. Manca l'ascite ed anche l'ittero, ma la pelle e le congiuntive assumono un colorito giallo-sporco. Possono esserci disturbi dispeptici, diarrea ed emorroidi. L'anemia può accentuarsi. Il fegato va riducendosi di volume con l'avvicinarsi del 3° periodo.

Questo è caratterizzato dalla comparsa dell'ascite e dalla progressiva riduzione di volume del fegato. Nell'orina può comparire bilirubina accanto alla urobilina. Si possono osservare emorragie sul tipo di quelle del 1° periodo, quelle gastroenteriche essendo talvolta considerevoli.

Se l'anemia è forte si possono avere poichilo- ed anisocitosi, di rado microcitosi ed eritroblasti. I globuli bianchi sono diminuiti in via assoluta, ma

il fenomeno non è costante, perchè si possono avere valori normali ed anche superiori alla norma (9760 in un caso), la leucopenia rendendosi palese magari solo nell'ultimo periodo.

La milza presenta alterazioni anatomiche eguali nei tre periodi; pesa di rado meno di 1000 gr., talvolta 2-3 Kgr. La capsula è spesso ispessita e torbida, il parenchima consistente e rosso. La cirrosi del fegato è del tipo atrofico, ordinario.

È molto frequente la endoflebite sclerotica cronica della splenica e della porta nel tratto che segue allo sbocco di quest'ultima. La sclerosi si può osservare fin dal primo stadio; nel terzo stadio può aversi sclerosi anche nella mesenterica.

Nel nostro primo caso la malattia ha durato circa 8 anni e si è iniziata verso il sedicesimo anno di età. Si è stabilita in maniera subdola ed è decorsa con depauperamento molto lento, ma progressivo delle forze ed anemia di mano in mano sempre più accentuata. Un voluminoso tumor di milza è stato sicuramente dimostrato più che due anni prima della morte. Da ultimo gastroenterorragie, ascite, cirrosi atrofica del fegato, con endoflebite sclerotizzante della splenica e della porta. Notevole pure il fatto che l'alterazione epatica era poco accentuata relativamente alla intensità della sintomatologia generale, anche alla cirrosi epatica della m. di B. essendo riconosciuto un andamento particolarmente cronico ed un carattere di relativa benignità rispetto alla ordinaria cirrosi alcoolica (Micheli).

Nel secondo caso la durata della malattia è stata di più che tre anni e mezzo ed i primi sintomi sono comparsi verso il nono anno di età. Già a quest'epoca ha potuto essere accertata la presenza di un voluminoso tumor di milza, insieme a un discreto grado di anemia con i conseguenti disturbi generali. Per oltre due anni questa sintomatologia sostanzialmente non varia, procedendo lenta con esacerbazioni e remissioni. In capo a questo periodo di tempo compaiono i primi sintomi della sofferenza epatica, con un ittero generale che poi si dilegua, per ricomparire dopo qualche mese in coincidenza con lo stabilirsi dell'ascite da stasi.

La diagnosi di m. di B. tuttavia non potè più essere mantenuta dopo l'esame istologico del tumore splenico, in ambedue i casi essendo mancato il reperto della sclerosi fibradenica caratteristica della malattia.

La fibradenia, secondo la descrizione del Banti, consiste in alterazioni che hanno la loro sede principale nel reticolo. Le fibre di questo si dimostrano più o meno ispessite ed hanno aspetto omogeneo od indistintamente fibrillare. Le maglie del reticolo si fanno più strette fino a formare delle sottili fessure sparse nel tessuto sclerotico. Le alterazioni fibradeniche hanno sede nella polpa e nei follicoli; sono uniformemente diffuse nella polpa di tutto l'organo, mentre interessano solo qualche follicolo.

La degenerazione fibradenica ha sempre inizio intorno alle arterie in vicinanza dei follicoli, specie nei punti in cui i vasi assumono la disposizione penicillare. Più tardi vengono colpiti gli stessi follicoli; ma le lesioni sono sempre periarteriose. Intorno alle arterie le fibre reticolari hanno il massimo

spessore, le maglie invece la massima ristrettezza; allontanandosi le fibre si fanno di mano in mano più sottili, le maglie più ampie, per cui si arriva in punti in cui il reticolo ha il suo aspetto normale. Un processo di sclerosi identico a quello dei follicoli si trova anche attorno alle arterie nel loro tragitto estrafollicolare; anzi è qui non di rado più grave e diffuso così da essere dimostrabile anche nei punti in cui i corpuscoli malpighiani sono inalterati.

*
* *

2. — La letteratura bantiana, specialmente straniera, comprende non pochi casi, che per il reperto istologico splenico corrispondono ai nostri. Cioè, Türk, per es., ritiene doversi assegnare alla m. di B. anche il seguente caso, descritto da Isaac sotto il nome di anemia splenica:

Giovanetto diciottenne, splenomegalico già ad 11 anni. Forte debolezza ed anemia accentuata; ghiandole linfatiche nella norma; fegato non palpabile; non ascite; leucopenia; traccie di urobilina. Morte per setticemia streptococcica intercorrente. Efflorescenze endocarditiche. Modica tumefazione delle ghiandole mesenteriche e retroperitoneali; fegato normale; endoflebite della splenica. Milza gr. 1500; capsula e trabecole ispessite; la polpa è costituita da un tessuto ricco di cellule, disseminato da molte emorragie, con seni venosi fortemente ridotti, spesso appena visibili. La parte cellulare è rappresentata in gran parte da cellule fusate che decorrono in tutte le direzioni, da scarsi leucociti e linfociti; non cellule globulifere e pigmentifere. Follicoli dovunque quasi scomparsi. Reticolo a tratti ispessito, le arterie follicolari essendo sopratutto circondate da una robusta rete di fibre, che si perdono gradualmente nelle vicinanze.

Un caso uguale a questo è descritto da Eppinger. Quest'A. però raccoglie tanto il suo caso che quello di Isaac, assieme con qualche altro della letteratura, in un capitolo speciale intitolato all'anemia splenica; capitolo da riservare, secondo propone Eppinger, per quelle sindromi spleniche ancora non ben chiarite. Noto la coincidenza della proposta con quella fatta già qualche tempo prima da Ceconi, anche quest'A. avendo indicata la opportunità di riesumare il termine di « anemia splenica » per utilizzarlo, come un tempo quello di pseudoleucemia, ad ospitare le splenopatie ancora mal note ed in attesa di sistemazione.

Accanto a quello di Isaac merita di essere ricordato anche un caso di Senator e Krause:

Tipografo, 40 a.; da sei anni presenta splenomegalia non riferibile ad alcuna causa atta a spiegarla. Indebolimento, cefalea, talvolta accessi di dolore a tipo di colica biliare. Discreto grado di anemia con leucopenia modica e linfocitosi relativa. Per insistenza del p., impressionato per la diagnosi di m. di B. da altri posta, è fatta praticare la splenectomia. Benessere per un anno, dopo di che si ripetono dolori colici, accompagnati da leggero ittero, senza che con l'esame fisico fosse possibile di mettere in evidenza nulla di abnorme.

Milza: gr. 1450, piuttosto ricca di sangue; tessuto di sostegno aumentato, follicoli non visibili. Trabecole ispessite; polpa normale quasi mancante; seni qua e là più o meno dilatati, separati da connettivo molto ispessito; il connettivo è ricco di nuclei. In molti punti si vede una mescolanza diffusa di connettivo, di globuli bianchi e globuli rossi. Follicoli nella massima parte ridotti a piccoli resti attorno ai vasi. Sul moncone della vena splenica fatti di endoflebite con proliferazione dell'intima.

Tra questi casi ed il nostro primo intercorrono indubbiamente non poche analogie, anche per le caratteristiche istologiche del tumore splenico. Forte aumento della polpa per abbondante proliferazione di connettivo fibroblastico e modica congestione, accanto ad una estrema riduzione del tessuto linfatico follicolare, ma relativamente con scarsa sclerosi del reticolo. A differenza del nostro, nei casi riferiti il fegato non risulta, per lo meno in grado notevole, cointeressato. C'è però in tutti la endoflebite sclerotizzante della splenica, presente e molto accentuata anche nel nostro, accanto ad una sclerosi della porta; fenomeno, il quale secondo i concetti messi avanti dal Banti, può valere come una prova anatomica dell'attività cirrogena svolta dalla milza ammalata. La malattia nel caso nostro potrebbe quindi essere, in certo qual modo, interpretata come lo stadio ultimo di un processo, che negli altri è stato sorpreso in stadi ancora arretrati.

Ziegler, alla sua volta, annovera tra le forme tipiche di m. di B., fra gli altri, anche il caso 3° di Umber:

Bambino di 10 a.; un anno prima itterico per più settimane, indi sempre malaticcio; negli ultimi tempi fenomeni di diatesi emorragica. Anemia; leggero ittero sclerale; splenomegalia; fegato aumentato di volume e di consistenza; ascite. Splenectomia. Lento e progressivo miglioramento, con scomparsa dell'ittero e ritorno del sangue alla norma.

Nella milza congestione dei seni; polpa costituita da elementi normali. Follicoli numerosi e molto sviluppati, con centri germinativi grossi e funzionanti. Piccole emorragie perifollicolari, con connettivo reticolare ispessito; in alcuni punti anche focolai perifollicolari di ialinosi. Nel fegato (biopsia) reperto di una ordinaria cirrosi atrofica, con connettivo giovane.

Accanto al caso Umber merita di essere ricordato anche il caso di Luce, interpretato pure per m. di B.:

Bambino di 7 1/2 a., sofferente da circa un anno per disturbi generali, con perdita progressiva delle forze. Voluminoso tumore di milza; intensa anemia; da ultimo ingrossamento del fegato. Escluse la sifilide e la tubercolosi, Splenectomia. Rapido miglioramento dello stato generale, con ritorno alla norma del sangue e regressione dellà tumefazione epatica. Dopo un anno condizioni di salute ottime.

Nella milza congestione dei seni; iperplasia di tutti i follicoli malpighiani, non sclerosi fibradenica.

Per giustificare la diagnosi di m. di B. nel caso Isaac, Türk ammette la possibilità che la sclerosi fibradeninica abbia dei prestadi, caratterizzati dalla iperplasia delle cellule congiuntivali.

Luce, alla sua volta, ritiene la iperplasia del tessuto linfatico splenico caratteristica del 1° e 2° stadio della m. di B. e da la sclerosi fibradenica come propria soltanto del 3° periodo. Ziegler, con Umber, accetta in parte cotesta opinione, ammettendo che uno stadio prebantiano con iperplasia linfatica non può essere escluso, specialmente nei giovani.

Ma sul comportamento dell'apparato linfatico nella m. di B. e sopratutto del tessuto linfatico splenico nell'evoluzione delle alterazioni istologiche, che menano alla fibradenia, sono stati espressi pareri molto discordi, che hanno portato assai più confusione che chiarezza nel concetto di m. di B. Per cui è stato possibile che nella casistica di quest'ultima fossero incluse forme, che tutto consiglia a tenere ben distinte da ciò che può essere compreso sotto la designazione di m. di B.; così, per es., casi di linfadenosi aleucemica, come nota Micheli, ed anche di linfogranulomatosi maligna, secondo rileva Ziegler.

È opportuno, quindi, prescindere da coteste interpretazioni, fintanto che le nostre conoscenze non siano orientate, meglio di quanto oggi non lo siano, sui minuti rapporti istologici delle malattie spleniche. E per dimostrare di quanto, specialmente nel nostro primo caso, potrebbero portarci fuori strada si presta molto bene il seguente caso descritto da Krüll:

Donna di 42 a.; anemica e splenomegalica già da parecchi anni. Epistassi frequenti in gioventù; più rare in seguito; mestruazioni ritardate. Talvolta febbre irregolare. Cinque mesi prima ittero guarito in pochi giorni. Da ultimo stanchezza, perdita delle forze, leggero ittero delle sclere. Fegato liscio, un po' duro, ingrandito; milza fin al piccolo bacino. Forte anemia, con leucopenia e linfocitosi relativa. Non tumefazioni ghiandolari; non ascite. Urobilinuria. Splenectomia. Il fegato appare liscio e dà l'impressione di un fegato grasso. Migliora l'anemia e scompare la tinta itterica delle sclere; il fegato rimane grosso.

Milza gr. 4500, dura. Polpa congesta ed iperplasica, ricchissima di tessuto connettivo cellulare; sclerosi del reticolo mancante o di poco conto; molti seni con endotelio alto; non processi infiammatori specifici. Follicoli radi, in certi punti ridotti ad un piccolo orlo linfoide intorno al ramo arterioso; tra i resti di questi follicoli si vede spesso del connettivo ricco di cellule. Nella vena splenica notevole ispessimento dell'intima.

Le caratteristiche istopatologiche del tumore splenico sono in verità molto vicine a quelle del nostro caso primo, e quindi degli altri con il medesimo posti a confronto; identiche anche le alterazioni a carico della vena splenica. Ma la interpretazione che dà Krüll al suo caso, assegnandolo alla splenomegalia emolitica di Banti, può essere applicata al nostro?

*
* *

3. — Veramente il concetto di un « ittero emolitico » non torna nuovo per il nostro caso. In uno studio, di qualche anno fa, sulla « Splenomegalia emolitica », il prof. Ceconi, accennando per sommi capi a questo stesso caso,

ne dichiarava difficile la sistemazione tra ittero emolitico e m. di B. « Il reperto istologico della milza e delle ghiandole linfatiche », egli scriveva, « si avvicina alquanto a quello che è stato descritto come proprio dell'ittero emolitico, e dico si avvicina e non si identifica, data la poca evidenza della congestione e la scarsa rappresentanza delle cellule globulifere e pigmentifere ». A queste riserve si può aggiungere che anche la emosiderosi è risultata di pochissimo conto, così nella milza, come nelle ghiandole linfatiche e nel fegato. Se non che, tutti cotesti dati negativi non sono di per sè sufficienti ad escludere un ittero emolitico, perchè i fenomeni, cui si riferiscono, non sono assolutamente costanti nei casi clinicamente conclamati della malattia. Si trovano infatti descritti nella letteratura casi di ittero emolitico che, come fenomeni istologici splenici da eritrolisi, nulla hanno presentato più di quanto si è rilevato nel nostro; o soltanto congestione (Frank); oppure congestione, con scarsissima eritrofagia e minima deposizione di ferro (Schminke), quest'ultima essendo dichiarata abbastanza di frequente in contrasto con l'intensità della distruzione globulare (Lubarsch, Eppinger). Il che si concorda con l'obiezione di Sternberg, non essere ancora dimostrata una ben definita espressione morfologica dell'attività emolitica splenica.

L'importanza che verrebbe ad assumere il nostro caso, ove dovesse rientrare nella famiglia degli itteri emolitici cronici splenomegalici, è di facile apprezzamento.

È noto che ittero emolitico e m. di B. sono andati clinicamente fra di loro confusi abbastanza di frequente, specie in passato, tanto che « tra i casi meglio studiati di m. di B. ve n'hanno di quelli che senza dubbio alcuno sono di ittero emolitico » (Ceconi). In fondo la sintomatologia generale delle due malattie non è molto diversa e quando manca l'ittero, come si sa che manca a lungo e magari per tutta la vita in certi casi di ittero emolitico, la diagnosi clinica può indifferentemente volgersi verso l'una come verso l'altra delle due malattie. Il dato ematologico della fragilità globulare vale per la diagnosi di ittero emolitico; il fatto che essa possa mancare del tutto è da ammettersi con molta riserva.

Ma non pochi AA. hanno creduto riconoscere delle affinità molto più strette tra le due splenopatie, così da considerarle nella stessa luce patogenetica.

Banti afferma che nella splenomegalia con cirrosi epatica mancano indizi di iperemolisi, sia clinici che anatomici; l'anemia non è nè emolitica nè ipoplastica, ma dipende soltanto da un'insufficiente emoglobinopoiesi e da ritenzione dei globuli rossi. È quest'ultima tuttavia una interpretazione, di cui l'A. stesso si sente poco soddisfatto, per cui ammette che la causa dell'anemia merita di essere ulteriormente chiarita. Del resto Micheli indica la patogenesi tossi-emolitica dell'anemia bantiana come la sola attendibile.

La questione, in ogni modo, non riguarda soltanto l'anemia, ma tutto il quadro morboso bantiano. A cominciare dalla splenomegalia, che, con Schiassi,

Gabbi, Roch, Rehn, Lintwarew, diversi AA. mettono nel conto dell'emolisi. La milza aumenta di volume per iperattività emolitica e diventa fibradenica in seguito all'azione irritante svolta dai prodotti della scomposizione ematica. La fibradenia, in altre parole, sarebbe l'esito ultimo delle varie alterazioni, che accompagnano gli stati di aumentata emolisi.

Questo punto di vista si appoggia a dati sperimentali, indubbiamente di notevole valore. Molto note, perchè largamente citate, sono in proposito le ricerche di Gaukler e Bing, e qui basterà averle accennate. Interesse non minore rivestono quelle più recenti di Bonome. Sperimentando sui conigli con sieri emolitici, quest'A. ha potuto assistere allo sviluppo di alterazioni molto vicine a quelle della milza fibradenica umana. In un primo periodo prevale il quadro del tumore spodogeno: i globuli rossi si agglutinano nei seni, mentre compaiono numerosi macrofagi. Alla fagocitosi prendono parte anche le cellule della polpa e gli endoteli, ma questi vanno molto presto incontro alla necrosi. Nel secondo periodo si stabilisce una sclerosi fibradenica, proveniente dal reticolo della polpa e dal tessuto perivascolare, non diversa dalla fibradenia bantiana. Nei follicoli la fibradenia non assume, in genere, proporzioni molto estese ed è preceduta da un periodo iniziale di intensa cariocinesi.

Roccavilla alla sua volta, confermando i risultati di Bonome, assegna una parte importante, nella evoluzione delle lesioni del reticolo sopratutto, ai processi emolitici a lenta deglobulizzazione. Le splenomegalie iperemolitiche e le splenomegalie fibradeniche, egli conclude, nella loro origine lontana e da un punto di vista patogenetico generale, appartengono ad una unica grande famiglia morbosa, quella delle splenomegalie anemo-iperemolitiche. Fra le une e le altre non corrono che differenze di gradi.

Del resto nemmeno nel materiale anatomopatologico tra milza emolitica e milza fibradenica la separazione risulta netta e precisa, perchè « se furono notati casi di m. di B. con milza congesta ed eritrofagica, i quali si può pensare sieno stati erroneamente addebitati alla casistica bantiana, furono anche studiati casi di ittero emolitico, in cui la milza fu rinvenuta congesta e fibradenica ad un tempo » (Ceconi). Le milze emolitiche descritte da Micheli, quelle studiate in questa Clinica da Sisto, quella del caso recente di Pennato sono in proposito molto dimostrative. Notevole anche il reperto di una trasformazione degli endoteli dei seni in elementi a tipo di epiteli cubici, descritto in un caso di ittero emolitico da Guizzetti, la stessa caratteristica appartenendo anche alla milza bantiana.

Ma se le due malattie, portate sullo stesso terreno patogenetico, si mettono facilmente fra di loro d'accordo per il tipo della sintomatologia generale e, fino ad un certo punto anche per il tipo delle alterazioni spleniche, ecco che l'accordo cessa appena vengono considerate dal punto di vista dei loro esiti. Nella m. di B. la cirrosi del fegato rappresenta, infatti, l'esito più o meno lontano ma, almeno secondo le vedute del Banti, fatale; questa complicanza non farebbe parte, invece, del quadro morboso dell'ittero emolitico.

A questo riguardo tuttavia nè meno per la m. di B. le cose risultano ancora definitivamente chiarite

Sul meccanismo patogenetico della splenomegalia con cirrosi epatica Banti non si è espresso in maniera definitiva. Dice che il virus sconosciuto si insedia primitivamente nella milza, dove arriva per la via del sangue e dove esercita azione flogogena. Dalla milza ammalata si diffondono tossici, che, mentre da un lato danno luogo all'anemia, dall'altro portano, col tempo, ad alterazioni cirrotiche nel fegato. Ma se questi tossici sieno una emanazione diretta dell'agente morboso, oppure dei prodotti dell'alterato metabolismo splenico (splenotossine - Rummo), dice di non poter decidere e dichiara ambedue le ipotesi ammissibili. Ed a buon diritto si potrebbero anche ammettere ambedue ad un tempo.

È risaputo, infatti, che la funzione principale della milza sta nella sua natura ghiandolare, congiunta al sangue, come immediato territorio d'azione; onde la definizione di ghiandola regionale della corrente del sangue (Helly). Nulla di più naturale, quindi, che una sofferenza splenica si traduca con relativa facilità in una sofferenza ematica, all'infuori del concorso di altre cause.

D'altra parte l'esperimento (Breccia, Foà, Mallory) ci dimostra che milza e fegato formano un sistema patologicamente solidale, la particolare distribuzione dei loro vasi sanguigni e sopratutto linfatici rendendo possibile che la malattia di un organo facilmente si diffonda nell'altro, in ambedue le direzioni.

Sussiste pertanto la possibilità di assegnare alla m. di B. una natura, in certo qual modo duplice, cioè splenogena in quanto la malattia è sindrome anemica (anemia splenica), splenogena ancora, se si intende riferirsi alla sede da cui si diffonde il male, ma in realtà tossi-infettiva, in quanto essa è una splenomegalia con cirrosi epatica.

*
* *

4) Un punto di vista molto simile nei riguardi della m. di B. hanno espresso del resto non pochi AA., anche da noi (Maragliano, Guicciardi, Galvagni, Cavazzani). Si è detto, infatti, che la cirrosi epatica non ha, o per lo meno non ha necessariamente, legami diretti con la splenopatia, ma rappresenta una complicazione fortuita, dovuta a cause diverse, tossiche o tossi-infettive, di una ben definita entità morbosa, la splenomegalia primitiva. Come malattia a sè non sussisterebbe, in altre parole, che la « Anemia splenica », dal Banti stesso descritta parecchi anni prima della Splenomegalia con cirrosi epatica, con caratteristiche cliniche ed anatomiche sostanzialmente non differenti da quelle che sono proprie al primo periodo di quest'ultima. Da questa si differenzierebbe tuttavia per il fatto che l'ane

mia, dopo aver durato per lunghi anni con alternative di peggioramenti e di miglioramenti, finisce per aggravarsi e per diventare di per sè causa diretta della morte, se questa non è determinata da malattie intercorrenti.

Micheli, però, ha contestato a questa forma di splenomegalia primitiva ogni diritto di rappresentare una entità clinica distinta e l'ha fusa con la splenomegalia con cirrosi epatica nel concetto di « Morbus Banti », di cui non rappresenterebbe che un periodo, una fase, cioè il primo stadio. Egli afferma infatti di non conoscere alcun caso veramente dimostrativo di anemia splenica, che risponda ad una delle modalità di evoluzione ammesse dal Banti per questo tipo morboso, che sia finito, cioè, naturalmente, all'infuori di malattie intercorrenti, o di atti operativi, per il progredire della malattia, senza complicanze da parte del fegato.

Però Banti si dimostrava, almeno alla data cui risale l'ultima sua memoria in argomento, non del tutto disposto a far propria cotesta opinione, riconoscendo ancora l'opportunità di tenere distinte le due entità morbose. Il termine: anemia splenica, egli dice, ha la stessa portata del termine splenomegalia primitiva ed è mantenuto per i casi che somigliano al primo periodo della m. di B., ma che vanno a morte per l'anemia, senza presentare cirrosi epatica. Se si tratta di un morbo di Banti con una più accentuata formazione di veleni anemizzanti e deficienza di quelli cirrogeni, o se invece di lesioni dovute ad agenti diversi, è questione, egli continua, difficile, anzi impossibile da decidere.

Sussistono, in ogni modo, delle splenomegalie primitive anche a tipo fibradenico, decorse fino all'esito letale senza aver dato luogo ad alterazioni microscopiche nel fegato. E senza alterazioni epatiche occorre, del resto, ammettere decorra, per un periodo più o meno lungo, anche la splenomegalia con cirrosi epatica, altrimenti si comprometterebbe l'intera costruzione dottrinale su cui si basa l'indipendenza nosologica della forma morbosa. Per cui i rapporti tra splenomegalia primitiva, in genere, e cirrosi del fegato complicante non si possono dire definitivamente chiariti.

*
* *

5) La questione tra m. di B. ed ittero emolitico non è, in ogni modo, quella di vedere se e fino a qual punto le due malattie possono essere messe fra di loro d'accordo dal punto di vista dei loro esiti. Non si tratta infatti di stabilire una identità fra le medesime, varie circostanze opponendosi a che la m. di B. sia confusa nel quadro degli itteri emolitici cronici, e viceversa (Ceconi); in particolare la caratteristica della famigliarità, che appartiene in maniera spiccata a questi, mentre è sconosciuta a quella. Sebbene a questo riguardo i limiti rimangano assai meno netti dopo che sono stati fatti pubblici dei casi di splenomegalia con cirrosi epatica famigliare (Bastai, Pantaleoni), uno dei quali era già entrato a far parte della casistica ban-

tiana, con il consenso dello stesso Banti, quando la nota della famigliarità non era ancora risultata.

La questione è invece di sapere se e fino a qual punto ciò che il Banti ha descritto sotto il nome di « anemia splenica degli adulti » da prima, di « splenomegalia con cirrosi epatica » di poi, nelle sue caratteristiche cliniche ed anatomoistologiche possa, o meglio debba, essere interpretato nell'ambito delle manifestazioni emolitiche. Inoltre anche di sapere se anche all'ittero emolitico cronico splenomegalico sia realmente da riconoscere la proprietà di evolvere, in certi casi nella cirrosi del fegato. È chiaro infatti che l'eventuale soluzione in senso affermativo di questi quesiti verrebbe a compromettere ulteriormente, e non di poco, la indipendenza della m. di B., come entità nosologica a sè, di fronte al gruppo delle cosidette sindromi bantiane. Ciò sopratutto in considerazione di quanto rileva Ceconi a proposito dei rapporti, dirò così, statistici, tra m. di B. ed ittero emolitico, che « se la lieve tinta gialla non ha impedito in passato di elencare casi di ittero emolitico nel conto della m. di B., con maggior ragione si può credere che la casistica di quest'ultima si sia nel tempo abusivamente arricchita di casi di ittero emolitico, ora che si sa che questo ultimo può decorrere senza ittero ». Ed anche per riguardo alla obiezione, su cui insiste specialmente Nägeli, essere una buona parte dei successi terapeutici ottenuti nella m. di Banti con la splenectomia, attribuibile a scambi diagnostici con le anemie emolitiche.

Invero non si nega all'ittero emolitico cronico la possibilità di decorrere sotto forma di splenomegalia con cirrosi epatica, ma l'evenienza è data come eccezionale. Per cui rimane sempre il dubbio che si tratti della coincidenza fortuita di due malattie diverse, anzichè di una successione di processi morbosi fra di loro avvinti dallo stesso filo patogenetico.

In fondo mancano ancora argomenti di sicura attendibilità in favore del concetto che un processo di abnorme emolisi possa per conto suo rendersi responsabile di una alterazione cirrotica del fegato, per quanto parecchi AA. abbiano in proposito avanzato delle ipotesi, talvolta non poco azzardate, così da fondere in un unico gruppo patogenetico la cirrosi ordinaria del fegato, per es., e la anemia p. p. (Lintwarew). La questione rimane quindi ancora affidata allo studio clinico-anatomico della casistica, soltanto dalla somma dell'esperienza potendo essere ricavati gli elementi, su cui fondare un giudizio definitivo. Intanto voglio qui ricordare che, mentre qualche A. (Chalier, Türk, Mosse) allude alla presenza di vere cirrosi epatiche, atrofiche, in casi indubbi di ittero emolitico splenomegalico, si trovano nella letteratura casi di questa malattia con endoflebite sclerotizzante della splenica (Fiessinger e Marie), accanto ad altra con spazi porta in preda ad una marcata sclerosi diffusa (Sisto, Paris e Giroux), rispett. con endoflebite della splenica e segni evidenti di sofferenza epatica, come il caso Krüll citato, i quali valgono a dimostrare l'attitudine della malattia a dar luogo ad alterazioni sclerotiche oltre i confini della milza e possono, in certo qual modo, essere interpretati come altrettante tappe sulla via del trapasso dell'ittero splenomegalico nella splenomegalia con cirrosi epatica.

Con questo non vorrei tuttavia aver concluso con una risposta affermativa alla domanda da cui sono partito. In verità sarebbe troppo azzardato affermare senz'altro la diagnosi di ittero emolitico nel nostro caso, di fronte ad un comportamento certamente insolito rispetto alla maggioranza dei casi, come è quello dell'esito nella cirrosi del fegato, ed in mancanza del dato ematologico così tipico da essere considerato come caratteristico dell'ittero emolitico splenomegalico, cioè della fragilità globulare. Soltanto una esperienza molto più ampia potrà eventualmente consentire di abbandonare a questo proposito quelle riserve, che oggi si impongono.

*
* *

6. — Esclusi dalla casistica bantiana, i casi che come i nostri hanno esitato nella cirrosi del fegato, avendo della m. di B. presentato con ciò intero il quadro clinico, rappresentano un imbarazzo molto serio per tutta la costruzione dottrinale, che presiede all'individualità nosologica di quest'ultima. Infatti dovendo essi, vorrei dire naturalmente, rientrare nel gruppo delle cirrosi ordinarie del fegato, non vedendosi come si potrebbero altrimenti sistemare, vengono a mettere, in certa maniera, in valore l'obiezione più seria che è stata sollevata contro la concezione del Patologo fiorentino.

Ho già detto come il pensiero dell'origine splenica della cirrosi epatica nella m. di B. ha trovato fin da principio non poca diffidenza anche tra nostri AA. i quali si dimostrarono inclini a mettere la complicanza epatica alla dipendenza di cause estranee all'anemia splenica. La tesi non ha tardato a trovare sviluppi molto più ampi da parte di numerosi altri AA. che vanno da Chiari, Marchand, Baumgarten, Foà, Ramoino, ecc. fino ai più recenti Matsui, Mennet, Dürr, nel campo dell'anatomia patologica, ad Albu, Eichorst, Hochhaus, Minkowski, Naunyn, Nägeli, ecc. nel campo della clinica. Più o meno recisamente negano questi AA., o per lo meno non accettano come provato, che in seguito ad una splenopatia primaria idiopatica si possa sviluppare una cirrosi del fegato (Krüll). Ciò che il Banti ha descritto come primo periodo della sua malattia, cioè come splenopatia senza cirrosi del fegato, è cosa del tutto diversa, essi dicono, da ciò che ha descritto come secondo e terzo periodo. Nel primo caso si tratta di megalosplenie primarie con anemia secondaria, oppure di gravi alterazioni del sangue, con conseguenti tumori splenici fibrosi (Marchand), di per sè incapaci di dare cirrosi del fegato. Nel secondo caso invece di cirrosi ordinarie del fegato, insolite soltanto per l'estremo sviluppo assunto dal tumore di milza, clinicamente precoce e dominante. Per cui Naunyn identifica la m. di B. con una cirrosi ipersplenica, caratterizzata, oltre che dal voluminoso tumor di milza, dalla precoce anemia e dalla tendenza alle emorragie.

Coteste obiezioni torneranno forse strane, a prima vista non apparendo chiaro come due tipi diversi di malattie abbiano potuto contribuire ad illustrare l'identico processo morboso. La chiave dell'apparente contraddizione,

precisa però Krüll, sta nella singolarità del concetto bantiano, secondo il quale la cirrosi del fegato si stabilisce soltanto tardi, dopo un lungo periodo di anemia splenomegalica. Ma resta da provare che là, dove questi precedenti esistono e si trova già in atto una cirrosi del fegato le cose si siano anche svolte come pensa Banti. La cirrosi epatica è una malattia squisitamente cronica, suscettibile di protrarsi in singoli casi per degli anni (5-7 e più); per cui v'è modo di pensare che, non solo il breve periodo di passaggio, ma anche una parte non definita dello stadio anemico decorra con cirrosi del fegato.

Valutata, come deve essere, nella luce delle nozioni che ci derivano nei riguardi del quadro morboso della cirrosi epatica, dalla patologia medica da un lato, dall'anatomia patologica dall'altro, l'obiezione non può non essere tenuta nel massimo conto.

È riconosciuto infatti alla cirrosi del fegato la proprietà di decorrere talvolta anche a lungo, fino alle conseguenze sue più gravi, muta o quasi di sintomi per cui può capitare di dimostrarla al tavolo anatomico in casi che durante la vita non ne avevano presentato per nulla i sintomi. Ora, tenuto conto della cronicità del male, devesi anche ammettere che questo stadio asintomatico sia, o per lo meno possa essere, molto lungo; talvolta anzi di anni, come afferma Stadelmann.

Banti aveva dato gran valore, per la differenziazione della splenomegalia con cirrosi epatica dalla cirrosi volgare, anche al tipo del tumore splenico che accompagna quest'ultima, dall'A. indicato come un tumore nettamente meccanico, cioè da stasi, anche se di notevoli proporzioni. Ma cotesta interpretazione, dopo il fondamentale lavoro di Oestreich, seguito da diversi altri (Klopstock, Egidi, ecc.), è oggi generalmente abbandonata in favore del concetto che riconosce una genesi attiva anche al tumore splenico della cirrosi epatica volgare. Infatti, come ha dimostrato Oestreich, le caratteristiche istologiche della milza cirrotica non corrispondono a quelle della milza da stasi, consistendo fin dai primi stadi della malattia in un processo di iperplasia della polpa. Questa può mantenersi invariata fino agli stadi più tardivi, oppure trapassare in un processo a carattere indurativo, con proliferazione del connettivo e conseguente distruzione della polpa.

Egidi distingue due tipi di tumori cirrotici: il duro ed il molle. Il primo è caratterizzato da un ispessimento fibroso della capsula, da un ispessimento delle trabecole, del connettivo perivasale e del reticolo connettivale della polpa. Questa è relativamente povera di elementi linfoidi e ricca di elementi fusati e di grosse cellule a tipo endotelioide. Per lo più è scarso il sangue; talvolta numerosi i macrofaghi carichi di emosiderina, specie attorno ai vasi ed ai follicoli. Questi sono privi o quasi di figure cariocinetiche e, quando la polpa è ricca di elementi cellulari (aspetto sarcomatoso), atrofici ed appena riconoscibili. Sempre ispessita l'avventizia dei vasi malpighiani. Nel tumore molle manca ogni ispessimento del reticolo; v'è abbondanza di elementi linfoidi e gran ricchezza di sangue. La milza da stasi presenta anch'essa caratteri di durezza, ma, anzichè consistente come quella cirrotica, è straordinariamente friabile. Vi ha pochissimo rilievo l'ispessimento del tessuto di sostegno, mentre vi domina la enorme abbondanza di sangue.

Lephene in un caso di cirrosi splenomegalica a tipo bantiano, ha trovato fibradeniche anche le milze succenturiate, e riconosce in tale reperto la dimostrazione anatomica del concetto che riconosce nel tumore splenico della cirrosi del fegato la conseguenza di un'azione combinata del virus sul parenchima e sul connettivo dei due organi ipocondriaci.

Ne deriva che il processo splenico non può essere concepito che come un processo coordinato a quello epatico e quindi anche, in certo qual modo, autonomo nel suo sviluppo rispetto a quest'ultimo. Per cui nulla vieta di ammettere che la causa o le cause della malattia epatica possano, in rapporto con circostanze varie, affettare in primo tempo (tumore precirrotico di Leichtenstern), o per lo meno in modo preminente la milza. E si capisce che, se in coteste contingenze la malattia epatica viene a decorrere in maniera subdola ed in forma insolitamente cronica, deve risultarne una sindrome clinica a carattere nettamente splenico durante un primo periodo, suscettibile anche di protrarsi a lungo, e destinata naturalmente a complicarsi, a scadenza più o meno lontana, con tutti i fenomeni clinici della sofferenza epatica.

L'intero sviluppo della m. di B., osserva Nägeli, somiglia straordinariamente a quello di una comune cirrosi epatica, nella quale già da tempo erano noti voluminosi tumori di milza designati col nome di precirrotici. Decisivo sarebbe soltanto il quadro istologico splenico; sarà quindi compito dell'anatomia patologica, aggiunge l'A., decidere sulla specificità di queste alterazioni.

*
* *

7. — I nostri casi dovrebbero allora essere interpretati come delle semplici varietà di decorso di cirrosi splenomegaliche?

Micheli (*Cong. Ital. Med. e Chir.*, 1924) dice potersi distinguere nel gruppo eterogeneo delle cirrosi splenomegaliche alcune forme più o meno nettamente differenziate:

1) Malattia di Banti; « affezione rara anche nei nostri Paesi se intesa, non come una sindrome clinico-anatomica, come abitualmente avviene fuori d'Italia, ma nei limiti precisati da Banti ».

2) Cirrosi ipertrofica di Hanot.

3) Cirrosi ipertrofiche splenomegaliche. Gruppo eterogeneo di cirrosi ipertrofiche tipo Laënnec, generalmente splenomegaliche, di varia origine: da ittero infettivo e da atrofia subacuta del fegato, da infezioni croniche o ricorrenti delle vie biliari, da sifilide, da alcoolismo, da cause sconosciute.

Il termine di ipertrofiche, applicato alla definizione di quest'ultimo gruppo di cirrosi, non ha tuttavia nel pensiero del Micheli nè un significato specifico, come per la cirrosi di Hanot, e nè meno un valore assoluto, nel senso che in tutte le varietà clinico-etiologiche delle forme riferibili al gruppo medesimo, il fegato debba necessariamente e per tutto il decorso della malattia dimostrarsi aumentato di volume. Così, per es., nel tipo descritto da Eppinger sotto il nome appunto di cirrosi ipertrofica del fegato, nelle due va-

rietà con ittero e senza ittero, non si tratta in fondo, come opportunamente rileva lo stesso Eppinger, che di ordinarie cirrosi di Laënnec, nelle quali il tumore di milza si mette in prima linea come sintoma dominante, mentre il fegato, se è in un primo tempo aumentato di volume e se, in certi casi, può anche mantenersi tale per tutto il decorso della malattia, non di rado diventa atrofico coll'andare del tempo, mentre insorgono tutti i fenomeni della stasi portale. Onde l'A. stesso conclude che sarebbe più logico parlare di cirrosi splenomegaliche con o senza ittero, lasciando cadere il concetto di cirrosi ipertrofica.

Questa particolare forma di cirrosi, per quanto non possieda, come osserva Micheli, note speciali cliniche, anatomopatologiche e biologiche che valgano a conferirle una distinta individualità, riveste tuttavia non poco interesse dal punto di vista della dottrina generale delle cirrosi del fegato, specialmente per ciò che riguarda i rapporti tra malattia splenica e malattia epatica. È infatti precisamente in questi casi che l'Eppinger ha ottenuti risultati talvolta brillanti con la splenectomia.

Eppinger distingue, come ho detto, una varietà con ittero ed una varietà senza ittero; ma la distinzione, si affretta ad avvertire l'A., non ha valore sostanziale, perchè in fondo si tratta sempre della stessa cosa, la differenza consistendo soltanto nel fatto, che nella seconda l'ittero non si rende clinicamente manifesto.

Si tratta pertanto di sindromi, che insorgono sempre sotto forma di splenomegalie primitive, decorrono in genere molto a lungo, con anemia talvolta cospicua, in certi casi perfino a tipo di perniciosa; con ittero più o meno intenso, ma talvolta non apprezzabile clinicamente; prurito cutaneo, talvolta molestissimo; accessi dolorosi a tipo di colica epatica, fenomeni di diatesi emorragica. Quando manca l'ittero lo scambio con la m. di B. è facilissimo; l'A. vuole anzi che molti dei casi, che vanno nella letteratura con cotesta diagnosi, in realtà appartengano alla forma in parola. Come ho accennato il fegato non sempre è grosso, mentre l'ascite può aggiungersi nel corso della malattia.

Ciò che ha indotto l'Eppinger a separare cotesto tipo di cirrosi e nello stesso tempo ad applicare al medesimo la splenectomia a scopo terapeutico, è stata la constatazione di non poche analogie cliniche ed anatomiche con ittero emolitico. L'ittero, latente o manifesto, non è in questi casi soltanto epatogeno, ma anche emolitico. La bilina fecale è in aumento e, sopratutto, nel fegato e nella milza sono dimostrabili tutti i fenomeni istologici di una aumentata emolisi. Notevole il fatto che nella milza si riscontra generalmente anche una sclerosi fibradenica molto vicina a quella della m. di B., con estrema riduzione del tessuto linfatico.

I benefici della splenectomia sono sempre bene apprezzabili, talvolta cospicui. Scomparsa o quasi dell'ittero; attenuazione o scomparsa dei disturbi generali, in specie del prurito cutaneo e degli accessi di colica epatica; ricostituzione alla norma o quasi della crasi del sangue; riduzione del volume del fegato; ristabilimento delle forze; inoltre diminuzione dei fenomeni di

esaltata emolisi e diminuita tendenza alle emorragie. Il miglioramento nella maggior parte dei casi è durato anni, in uno la morte è intervenuta dopo 4 anni con fenomeni di colemia ed ascite.

Secondo Micheli la forma senza ittero non è scindibile, là dove i comuni momenti etiologici fanno difetto, dal Morbo di Banti. Ma Eppinger giustifica questa separazione anzitutto perchè la fibradenia non corrisponde esattamente a quella descritta dal Banti. In secondo luogo per l'etiologia, ne' suoi casi la malattia essendosi iniziata sempre in rapporto con disturbi intestinali, rispett. con sintomatologie di ittero catarrale. Non solo, ma, secondo l'Eppinger, nella sua forma il processo splenico è indipendente da quello epatico e viceversa. Il virus, o comunque i tossici, che in prima linea agiscono sul fegato (ittero catarrale), affettano in secondo tempo anche la milza, che va incontro ad una sclerosi ipertrofica della polpa. La malattia splenica si estrinseca con una esagerata emolisi, che non può restare indifferente per un fegato già in preda ad alterazioni morbose. La pleiocromia, rispett. la stasi della bile, porta alla rottura di capillari biliari e quindi anche a minutissime necrosi parenchimali, che accelerano lo sviluppo del processo epatico, la degenerazione parenchimale primaria avendo grande importanza, anzi, secondo l'opinione che accetta anche Eppinger, decisiva nella genesi del processo cirrotico.

Il particolare tipo di cirrosi illustrato da Eppinger non è, come osserva Micheli, che una sindrome ad etiologia molteplice ed anche a substrato anatomopatologico diverso. Il nostro secondo caso può valere in proposito da esempio, come una varietà anatomoistologica dell'identico quadro clinico. Però l'Eppinger intende dare al suo concetto delle cirrosi splenomegaliche una portata più generale, nel senso che in ogni cirrosi epatica occorre tener conto delle condizioni della milza, rispett. di una eventuale abnorme funzionalità della medesima, dall'associazione di una malattia epatica e di una malattia splenica potendo derivare i più svariati quadri morbosi. E l'iperemolisi non è che una delle reazioni morbose della milza.

Per cui il problema delle cirrosi splenomegaliche non si elimina, ma soltanto si sposta per i casi in cui mancano fenomeni di esaltata emolisi. Tanto più che negli ultimi tempi la splenectomia terapeutica è stata applicata, per ragioni che non coincidono con quella finora presa in considerazione, e non senza successi, a sindromi, che non vengono per la prima volta in contesa diagnostica con la m. di B., da tempo avendo la scuola francese attribuito grande importanza nella genesi di splenomegalie bantiane a processi di angiócolite e di periangiocolite cronica, suscettibili magari di guarire, lasciando dietro a sè dei voluminosi tumori di milza, infettivi e da stasi insieme (Gilbert e Lereboullet).

*
* *

8. — Le infezioni croniche delle vie biliari, grosse e fini, hanno assunto con Naunyn, Bittorf, Fränkel ed ultimamente con Eikoff, Löwenhart, Umber un significato considerevole nel campo della patologia del fegato. Per cui si

ammette la possibilità di interpretare i diversi quadri morbosi, che vanno dall'ittero semplice fino alle lesioni parenchimali più gravi, come l'atrofia acuta e subacuta, ed alla cirrosi epatica, come « altrettante tappe sulla via dell'infezione colangitica, la cui progredienza o guarigione dipende dalla qualità del virus e dalla reattività costituzionale dell'individuo infetto » (Umber).

Una infezione colangitica può stabilirsi in rapporto con le più svariate malattie infettive; sopratutto tifo e paratifi, malattie da coli, infezioni stafilo- e streptococciche, malattie da pneumococco, influenza (Umber). La via dell'infezione è generalmente l'ematogena, cioè la discendente (Fränkel), la via ascendente avendo tuttavia una parte non trascurabile, specie in rapporto con tutte le cause che portano ad una stasi della bile; quindi con affezioni gastro-enteriche, rispettivamente con disturbi dispeptici, disordini dietetici, ecc. (Bittorf).

La malattia è, secondo Umber, molto più frequente di quanto risulti dalla casistica fatta pubblica, e presenta un quadro sintomatologico di interpretazione, in genere, non difficile. L'ittero è uno dei sintomi caratteristici (Naunyn), non tuttavia obbligatorio, potendo in certi casi mancare a lungo ed anche durevolmente (Umber); inoltre è non di rado leggero, comunque mai completo, decorrendo sempre con bilinogeno nelle feci e nelle orine. Il fegato è quasi sempre aumentato di volume e dolente alla pressione, spesso, specie nelle colangioliti, anche sede di dolori molto violenti a tipo di colica biliare. La milza è pure quasi regolarmente aumentata di volume, potendo raggiungere, quando l'infezione dura a lungo, proporzioni molto considerevoli. Febbre irregolare, alle volte lieve, dimostrabile solo col termometro; altre volte ancora elevata e con brividi. Nelle forme croniche non manca mai un'anemia a tipo secondario, spesso molto accentuata (Naunyn), con leucopenia e talvolta anche con trombopenia (Umber).

La malattia può assumere nel suo decorso quadri clinici diversi, in rapporto con il grado e con il tipo di alterazioni che van formandosi nel fegato. Queste possono consistere, da un lato in processi degenerativi parenchimali, dall'epatite semplice all'atrofia acuta e subacuta, dall'altro in processi rigenerativi e progressivi, con esiti in processi cirrotici (tipo Laennec ed Hanot). A lungo andare anche nella milza si sviluppano alterazioni istologiche a carattere fibroso, che si avvicinano alla fibradenia bantiana (Bittorf).

L'associazione della splenomegalia e dell'anemia rende facile, nota Umber, l'errore di diagnosi rispetto alla m. di B. Con la quale del resto la sindrome morbosa ha in comune l'esito eventuale nella cirrosi del fegato. Non solo, perchè come la m. di B., può anche beneficiare della splenectomia (Naunyn, Umber) la quale riesce in genere ad attenuare l'ittero, a migliorare l'anemia, a ridurre la leucopenia, mentre allontana un organo « in cui per lo stato di malattia possono svolgersi processi atti ad agire sfavorevolmente sulla colangia » (Naunyn).

Nell'insieme dei dati clinici ed anatomici rilevati nel nostro 2° caso, non mancano in verità gli elementi atti a giustificare il concetto di una infezione

colangitica cronica. C'è stato ittero, più o meno intenso, durante tutto l'ultimo anno; ittero non acolico, almeno durante il periodo in cui il p. è capitato sotto la nostra osservazione. D'altra parte all'esame microscopico del fegato sono emerse, accanto ai fenomeni della cirrosi atrofica, molto nette le note di un esteso processo infiammatorio a carico delle vie biliari, quali sono descritte anche per la colangite cronica. Numerosi accumuli linfocitari disseminati attorno alle fini e medie diramazioni biliari; ne' rami più grossi infiltrazione della parete ed invasione del lume vasale da parte degli elementi infiltranti (Fränkel). Aggiungerò anche che nel nostro ammalato nè meno sono mancate certe note somatiche di carattere degenerativo, come le dita a bacchetta di tamburo, cui la Scuola francese annette tanta importanza come indice di una particolare predisposizione epatica, la quale anche nella dottrina del Naunyn rappresenta un coefficiente di non scarso valore per lo stabilirsi dell'infezione colangica.

Accettato questo punto di vista, v'è la possibilità di riconoscere all'influenza superata dal p. qualche mese prima della comparsa dei disturbi anemo-splenomegalici, il significato di fattore causale della sindrome, la quale sarebbe decorsa per oltre due anni sotto forma di colangite lenta senza ittero manifesto. La mancanza di questo sintoma autorizza, in ogni modo, sempre qualche riserva, tanto più che tra le condizioni atte a favorire il prodursi di un'infezione dall'ordinaria batteriocolia, sta in prima linea, secondo lo stesso Naunyn, il rallentato deflusso della bile. E che ciò possa facilmente verificarsi in rapporto con un processo cirrotico, è cosa di semplice apprezzamento.

*
* *

9. — Le splenomegalie luetiche, rispett. le cirrosi splenomegaliche di origine sifilitica, ebbero una parte di prim'ordine nella questione relativa all'autonomia della m. di B., fin dai primi tempi, e più ancora in seguito, vari AA. (Chiari, Marchand, Hochhaus, Hedenius, Hocke, Nägeli, Schmidt, Weber, Steinhaus, Ridder, Seiller, Neuberg, Perussia, Krüll, ecc.) avendo data grande importanza oltre che ad altre cause, alla sifilide congenita come acquisita, nella genesi di quadri morbosi clinicamente ed anatomicamente identici a quello della splenomegalia con cirrosi epatica. In epoca più recente anzi c'è stato chi ha inteso identificare il complesso sintomatologico bantiano senz'altro per una particolare manifestazione della sifilide (Noris, Symmers e Sahpiro).

In proposito si obbietta però (Bastai, Furno) che non sempre i giudizi su di un argomento così delicato si dimostrano intonati ad una adeguata obbiettività critica. Perchè la m. di B. è anche, sopratutto, un concetto anatomico, o meglio istopatologico, ed un concetto patogenetico, oltre che un concetto clinico, «il Patologo fiorentino avendo ben specificato che la malattia che da lui prende il nome è un'affezione primitiva della milza, la quale in un primo periodo non determina che un'anemia semplice, in un secondo tempo un'iper-

trofia epatica, in un terzo la cirrosi atrofica e l'ascite che ne consegue » (Furno). Per cui si nega ogni diritto di passare nella letteratura come casi di m. di B., o come pseudobanti, a quelle forme che in realtà altro non rappresentano che manifestazioni luetiche terziarie del fegato e della milza. Non basta, si dice, che sia ricopiato un determinato particolare del quadro clinico, ma occorre che della m. di B. sieno riprodotte le caratteristiche anatomiche e sopratutto che ne sia ripetuta la evoluzione morbosa per poter parlare di pseudobanti, od eventualmente di m. di B. di origine luetica.

Comunque questi due nostri AA. ammettono che esiste uno pseudobanti di origine luetica, che esiste, cioè, una splenomegalia sifilitica con anemia ed ipertrofia, rispett. cirrosi epatica secondaria, suscettibile di migliorare, di guarire magari, con la cura specifica. Furno anzi ritiene che cotesta sindrome sia una delle più frequenti nella sifilide splenica, per la facilità con cui la milza, affetta da processi infiammatori cronici, reagisce producendo splenotossine cirrogene. Inoltre i due AA. italiani, seguendo opinioni in parte già sostenute dai clinici napoletani sopratutto (Rummo, Cardarelli, Castellino), intendono doversi estendere il concetto patogenetico bantiano anche all'interpretazione delle cirrosi complicanti altre splenomegalie, come l'ittero emolitico, la malaria, il Kala-azar, ecc. Perchè in tal modo, essendo tutte le cirrosi portali riferite ad una causa tossica, come le alcooliche, anche se infettiva possa essere stata la causa della malattia primitiva splenica, dalla quale sarebbero dipendenti solo indirettamente, meglio se ne comprenderebbe la identità anatomica ed istologica e quindi la non specificità (Bastai).

I due AA. si affrettano tuttavia ad aggiungere che la splenomegalia con cirrosi epatica luetica non è per questo identificabile con la m. di B. pura, non è, cioè, una forma identica alla m. di B. che si verifica in soggetti sifilitici come particolare manifestazione della sifilide stessa. Ne' singoli casi si potrebbero sempre mettere in evidenza delle note tanto cliniche che anatomoistologiche atte ad assicurare una diagnosi differenziale rispetto ai casi di morbo di Banti puro. Bastai cita due osservazioni molto interessanti, in proposito, di cui riassumo la seguente:

Donna di 50 a., senza tare ereditarie; in gioventù ripetutamente febbri di natura imprecisata. 15 gravidanze, di cui 12 a termine; 5 figli morti in tenera età. Tre anni prima ammala con febbre e con dolori addominali e lombari; il medico trova cospicua splenomegalia. Febbre e dolori cessati dopo un mese, ma continua il deperimento generale. Da sei mesi oliguria con orine scure, diminuzione dell'appetito, frequenti epistassi. Mai itterizia. Obiettivamente: notevole scadimento della nutrizione, addome non disteso, trattabile; fegato debordante un dito dall'arco, duro liscio, indolente. Milza molto indurita, liscia regolare, fino quasi all'ombelicale trasversa. Ghiandole linfatiche nella norma, palpabile la epitrocleare destra. Anemia di poco conto; netta leucopenia. Urobilinuria intensa. R. W. positiva. Splenectomia seguita da morte. Fegato a piccole granulazioni; vena porta non alterata. Aorta sana. Milza gr. 540, liscia, con una chiazza di perisplenite anteriormente, colorito rosso bruno.

Istologicamente: nel fegato reperto di una cirrosi atrofica volgare. Nella

milza intensa sclerosi fibradenica, molto vicina a quella della m. di B., dalla quale si differenzia tuttavia per alcuni dettagli istologici, che avrò occasione di precisare in seguito.

I dati clinici che dovrebbero separare nettamente questa sindrome bantiana luetica dal Morbus Banti puro sono indicati nella febbre e nei dolori addominali e lombari superati tre anni prima, quando già era in atto la splenomegalia, inoltre nelle emorragie nasali, in quanto nulla di simile si verifica nel secondo. Ma, anche prescindendo dal fatto che le emorragie a carico di tutte le mucose hanno, come si è veduto, parte importante nel quado morboso della splenomegalia con cirrosi epatica e che l'eventualità di episodi febbrili non è in questa esclusa nemmeno dal Banti, se non altro come espressione di eventuali complicanze o malattie intercorrenti, si vorrà riconoscere che una diagnosi differenziale affidata a cotesti criteri non è certo una diagnosi che possa molto convincere. Rimangono quindi in campo, come elementi su cui si può discutere, i criteri istopatologici ed il dato della reazione di Wassermann positiva.

Decidere sulla specificità della fibradenia bantiana è compito, come dice Nägeli, dell'anatomia patologica e sull'importante questione avrò occasione di soffermarmi brevemente in seguito. In ogni modo poichè lo stesso Bastai avverte che la fibradenia, nel caso citato, si è dimostrata veramente molto vicina a quella del Morbus Banti puro, è lecito chiedere fin d'ora se le differenze istopatologiche tuttavia poste in evidenza, sia pure in unione con i dati sintomatologici atipici or ora specificati, sono sufficienti ad impedire che un caso consimile sia messo nel conto della m. di B. in assenza di una R. W. positiva, dal momento che nel medesimo è mancato ogni altro segno, sia clinico-anamnestico che anatomico, di una infezione luetica in atto.

Da cotesta osservazione deriva la questione non meno importante, a mio parere, cioè se la R. W. possa o meno da sola valere come criterio assoluto per decidere sulla purezza, o meno, di una sindrome bantiana rispetto alla lue, data la non specificità della reazione stessa.

Furno dà molta importanza per la differenziazione clinica delle due forme al criterio ex-juvantibus, nel pseudobanti luetico la cura specifica, se attuata prima che le trasformazioni connettive sieno ormai irreparabili, avendo un effetto così brillante, come la sola splenectomia esplica nel morbo di Banti puro. Ma sono fatti pubblici anche casi (Mayo con 5 casi) di splenomegalie luetiche, con anemia grave, ribelli ad ogni trattamento, che hanno migliorato rapidamente dopo allantanata la milza, mentre la sifilide stessa ha ceduto alle comuni cure. Il che deve far pensare che le alterazioni spleniche si rendano in certi casi autonome rispetto alla infezione che le ha prodotte, come, secondo il Rummo, si verifica con una certa frequenza nella malaria, la quale può dar luogo a splenomegalie splenotossiche, in rapporto con un profondo pervertimento del metabolismo splenico, non più redimibili con la cura specifica, così da simulare totalmente una splenomegalia primitiva.

* * *

10. — Anche alle splenomegalie malariche spetta una parte non trascurabile nella questione della m. di B. e meritano di essere qui brevemente ricordate, accanto alle luetiche, anche se, al pari di queste, non possono prestarsi all'interpretazione dei nostri casi.

V'è chi pensa che molti dei casi che vanno col nome di m. di B. altro non sieno che delle forme paramalariche, in cui non hanno preceduto i caratteristici attacchi febbrili del periodo acuto, oppure son decorsi inapprezzati (Kirckowic). Nelle forme paramalariche mancano parassiti nel sangue, mentre il tùmor di milza può raggiungere proporzioni considerevoli; v'è inoltre anemia a tipo secondario, più o meno accentuata, con leucopenia e linfocitosi relativa. Molte volte il fegato stesso è aumentato di volume, in certi casi potendo anche presentare delle alterazioni cirrotiche.

Circa la patogenesi della cirrosi del fegato nei malarici sono stati espressi pareri discordi dagli AA., alcuni avendo affermato un rapporto diretto tra l'alterazione epatica e la malattia fondamentale (in particolare sono state attribuite alla malaria le cirrosi cosidette pigmentarie — Kelsch e Kiner), altri invece avendo negato all'infezione palustre la proprietà di dar luogo ad un processo cirrotico nel fegato. Ne' casi in cui questo si presenta, secondo questi AA. riesce sempre di dimostrare la contemporanea azione dell'alcool. Tra i due discordanti punti di vista si mette l'opinione, cui ho accennato or ora, essere cioè la cirrosi dei malarici più in rapporto con il perturbamento funzionale indotto nella milza dall'infezione, che con l'infezione stessa; opinione sostenuta presso di noi specialmente dal Rummo e dal Cardarelli.

Ma quale che sia la natura della cirrosi epatica complicante una malaria cronica (anche se in realtà splenogena), l'insieme del quadro morboso che ne risulta non perde della sua importanza come sindrome bantiana. Perchè in ogni caso la sintomatologia clinica del processo cirrotico è, o per lo meno può essere preceduto da un periodo più o meno lungo di anemia splenomegalica, e sopratutto per la ragione che il reperto anatomoistologico può coincidere con quello proprio alla m. di B. Nella milza malarica si possono stabilire, come anche recenti ricerche sistematiche (Businco e Foltz) hanno potuto confermare, spiccate alterazioni ipertrofiche ed iperplastiche delle fibre a graticcio in forma molto diffusa, così da interessare capsula, pareti vasali, reticolo della polpa ed i follicoli stessi, nei quali la sclerosi generale si diffonde dall'arteria centrale. E dovrò ricordare in seguito come qualche AA. dichiari di non aver osservato quadri istologici splenici esattamente corrispondenti a quello descritto dal Banti, se non in splenomegalie con ogni verosimiglianza in rapporto con la malaria (Eppinger, Kartulis).

Si capisce pertanto come dalla convergenza dei vari elementi — decorso latente dell'infezione, anemia splenomegalica con leucopenia, eventuale cirrosi epatica complicante — possa facilmente originarsi un complesso sintomatologico simulante assai da vicino la m. di B.

CAPITOLO III.

SOMMARIO. — 1. La splenomegalia tromboflebitica; sua clinica e cura con la splenectomia; reperto splenico non coincidente nel nostro caso. — 2. La endoflebite splenoportale della m. di B. come causa di trombosi, rispettivamente di sindrome tromboflebitica; rapporti tra sclerosi vasale e trombosi. — 3. La splenomegalia con endoflebite primaria splenoportale sindrome a sè; suo quadro morboso. — 4. Il nostro III caso nel quadro di questa sindrome. — 5. La fibradenia non può decidere la questione nosologica della m. di B.; la fibradenia della splenomegalia con endoflebite primaria non differenziabile dalla bantiana; come — 6. Non se ne differenzia il quadro morboso. — 7. Anche il I caso nel quadro delle sindromi splenomegaliche con endoflebite primaria? — 8. Conclusioni: la m. di B., rispettiv. la splenoepatocirrosi nel quadro delle « Proliferazioni sistematiche del sistema reticolo-endoteliale » di Aschoff.

1. — La diagnosi di « Splenomegalia tromboflebitica » era la sola che ci permetteva di interpretare in maniera esauriente una sindrome come quella che è stata osservata nel nostro terzo caso. Anemia cronica ipocroma, voluminoso tumore di milza duro ed a superficie liscia, ascite da stasi, riproducentesi con discreta rapidità dopo le paracentesi, senza sintomi nè fisici nè funzionali di alterazione epatica, senza interessamento dell'apparato linfatico superficiale e senza segni apprezzabili, agli esami praticati subito dopo la paracentesi, di malattie delle ghiandole linfatiche addominali, senza febbre per lo meno di gran conto, i rialzi termici irregolari non avendo mai oltrepassato i 37,8-38; senza sudorazione, senza deperimento notevole della nutrizione.

La splenomegalia tromboflebitica non ha di per sè un quadro clinico che si possa dire tipico, nei vari casi che si trovano descritti nella letteratura i sintomi, con cui la malattia è decorsa fino alle estreme conseguenze, avendo presentato, accanto al tumore di milza, un comportamento molto vario. Assolutamente nulli talvolta, altre volte invece molto appariscenti ed anche multiformi. Dal complesso dei casi gli AA. (Cauchois, Eppinger, Gruber e di recente Frugoni) hanno tratto, in ogni modo, uno schema sintomatologico, su cui la pratica può sufficentemente orientarsi nella discriminazione diagnostica.

Frugoni traccia nel seguente modo il quadro generale della splenomegalia tromboflebitica:

« Splenomegalia cronica di notevole, anche notevolissimo grado, talora avvertita solo ai primi episodi, talora invece anni e decenni prima; splenomegalia che può essere per lunghi periodi tacita ed apparentemente innocua o quasi. Anemia frequente ma non costante, che (a parte le crisi di anemia acuta postemorragica) ha generalmente tipo di anemia clorotica anemopoietica, con leucopenia qualche volta accentuatissima (anche sotto i 2000) e frequente linfocitosi relativa. Intercorrenti ematemesi insorgenti a sorpresa e per di più violentissime, con conseguente inerente anemia acuta e melena, talora anche mortali. Le gastrorragie avvengono indipendentemente dalle condizioni del fegato, che è estraneo alla sindrome, si verificano intermittente-

mente a distanza di mesi o di anni. All'episodio emorragico ed a distanza in genere di pochi giorni, suole seguire (ma non è legge costante) un periodo febbrile con ascite e non di rado edemi agli arti inferiori. La febbre figura irregolare, remittente, ora a tipo di febbricola, ora invece molto elevata; l'ascite è a tipo trassudativo. L'episodio febbre-ascite si dilegua di solito in qualche settimana..., talora però l'ascite persiste a lungo e necessita di paracentesi ripetute; in questi casi suole formarsi reticolo venoso sottocutaneo addominale. Il decorso della forma è eminentemente cronico ed a ricadute ».

« Prima che si iniziino le ematemesi e finchè la sindrome si riduce alla splenomegalia ed anemia, la diagnosi differenziale con l'anemia splenica degli adulti e quindi con la fase prima di un morbo di Banti, è straordinariamente difficile ed in qualche caso può riuscire impossibile ».

L'eziologia della forma è multipla. Ne' singoli casi di Frugoni avevano preceduto malaria, tifo, lue, malattie infettive in genere ed anche estese scottature; talvolta c'era l'etilismo nei precedenti. Non è da escludere l'influenza del trauma (Ponfik). Cauchois tra le cause generali mette anche il puerperio; aggiunge però che in non pochi casi la causa rimane sconosciuta.

L'essenza della malattia è indicata in una tromboflebite che affetta la vena splenica (tromboflebite distrettuale: Frugoni) e la porta, separatamente, o, più spesso, ambedue insieme; tromboflebite che rappresenta il punto di partenza dell'intera sindrome clinico-anatomica. La splenomegalia è quindi fatto secondario, il fatto primario essendo rappresentato dalla trombosi; splenomegalia, pertanto, di origine spleno- rispett. pile-trombotica (Eppinger). In certi casi possono essere interessate nel processo trombotico anche le piccole vene d'origine dei grossi tronchi venosi.

Nel nostro caso dei sintomi più comuni dell'affezione ne mancava uno di importante: le gastro-enterorragie, nessun indizio di ematemesi o di melena essendo risultato dall'anamnesi e nessun segno, nemmeno con la ricerca del sangue occulto, avendo noi potuto mettere in evidenza con l'esame delle feci. La negatività del sintomo non poteva, in ogni modo, avere valore decisivo contro la diagnosi, perchè in una percentuale non trascurabile di casi (in 2 su 10 della statistica di Cauchois) questo è mancato per tutto il decorso della malattia, oppure è comparso solo negli stadi finali, magari come causa diretta della morte.

L'assenza del fenomeno non poteva, però, passare senza rilievo nella nostra ammalata di fronte ad uno stato anemico così accentuato, quale si trova descritto soltanto in casi soggetti a perdite sanguigne abbondanti o per lo meno ripetute. La modesta ematuria dipendente, come ho detto, da polipi vescicali, ragionevolmente non poteva essere chiamata in causa, anche per la ragione che dal miglioramento della medesima, verificatosi durante il periodo d'osservazione, non dimostrarono di risentire beneficio alcuno nè lo stato generale, nè la crasi del sangue. Ma poichè l'anemia nel quadro della splenomegalia tromboflebitica non sarebbe soltanto in rapporto con le perdite di sangue, ma in parte anche con la milza, che per lo stato di malattia soffre

nella sua funzione emopoietica, oppure esagera la sua attività emolitica (Cauchois), anche l'anomalia in parola poteva essere giustificata, ammettendo una attività insolita del componente splenico.

Doveva infine fermare la nostra attenzione un altro sintomo negativo, cioè la mancanza di un circolo collaterale superficiale, malgrado la durata, ormai non più breve, dell'ascite e del recidivare della medesima. Voglio dir subito però che anche questo reperto non è costante, nè manco in presenza di ascite; l'unico caso che lo ha presentato fra i 10 raccolti da Cauchois era, secondo Eppinger, complicato con una cirrosi del fegato.

Ho voluto in ogni modo fermarmi anche su questa circostanza perchè ha valso a giustificare la nostra diagnosi precisata nel senso di una splenomegalia da tromboflebite della v. splenica. Sembrerebbe infatti che un circolo collaterale ombelicale manchi sopratutto nella trombosi pura di quest'ultima (Eppinger); sebbene una diagnosi così circostanziata clinicamente non possa essere posta che in forma molto ipotetica. Anzitutto perchè nel materiale anatomico dei vari casi fatti pubblici, le due sezioni venose (v. splenica e porta) risultano con grande frequenza colpite insieme, in secondo luogo perchè la sintomatologia clinica di ognuna sostanzialmente è la stessa, tanto che gli AA. di solito ne trattano come di una malattia sola, la splenomegalia tromboflebitica.

Una differenziazione tra splenomegalia splenotrombotica e piletrombotica avrebbe sopratutto importanza dal punto di vista della cura con la splenectomia. Nella seconda, infatti, l'intervento chirurgico sarebbe sconsigliato in maniera assoluta, come pericolosissimo per le gravi emorragie che ne possono seguire (Cauchois e di recente Kaznelson) e anche perchè inutile in quanto che allontana non la malattia, che risiede nei vasi, ma soltanto una delle conseguenze della medesima; nella prima invece il « noli me tangere » sarebbe meno assoluto (Tansini e Morrone, Eppinger). Di recente anzi si è voluto riconoscere (Tansini) nella splenectomia una vera indicazione chirurgica in casi di splenomegalia splenotrombotica specialmente se l'intervento (con omentopessia) può essere eseguito in stadi precoci (Cappelli).

In realtà, però, nè meno a cotesto riguardo la distinzione risulta così netta e precisa, come si è voluto affermare, perchè anche casi di vera piletrombosi hanno potuto essere splenectomizzati con successo (Ranzi, Lotsch), mentre lo stesso caso operato con brillante risultato da Tansini e Morrone, tenuto conto che l'ascite era recidivante e si son rinvenute lesioni nel lobo sinistro del fegato, con ogni verosimiglianza si può considerare di spleno- e pi letrombosi a un tempo.

Nel nostro caso, dunque, pur essendo stata la diagnosi posta di sola probabilità, ogni altro tentativo di cura essendo rimasto senza risultato, e ritenuta in ogni modo la sintomatologia, se non esclusivamente, in larga misura dipendente dalla milza, abbiamo creduto di poter consigliare l'atto operativo.

Se non che, i fatti rilevati durante l'operazione e sopratutto il risultato dell'esame microscopico del tumore splenico, son stati causa in noi di un

qualche dubbio circa la sicurezza della diagnosi posta. Anche nella splenomegalia splenotrombotica, infatti, le difficoltà maggiori, cui si sono trovati di fronte i chirurghi son state sempre rappresentate dall'enorme sviluppo del circolo collaterale (tra milza e stomaco, tra milza e diaframma) e nella straordinaria friabilità dei vasi (Lossen, Tansini e Morrone), che hanno resa molto difficile l'emostasi. Nella nostra ammalata, invece, non s'è trovata che una modicissima congestione del circolo mesenterico; del resto rapporti normali, per cui l'operazione ha potuto essere effettuata rapidamente, con minima perdita di sangue.

D'altra parte, poichè la malattia da qualche trattatista (Eppinger) è elencata senz'altro nel capitolo della milza da stasi, all'esame microscopico del tumore splenico dovevamo attenderci il classico quadro istologico proprio a quest'ultima, non il quadro di una estesa e profonda fibradenia, come quello che abbiamo rinvenuto.

Quest'ultimo reperto rimetteva a galla il quesito della m. di B., che prima avevamo creduto poter escludere, per la ragione che nel quadro clinico assegnato dal Banti alla « splenomegalia con cirrosi epatica » l'ascite non entra che come fenomeno tardivo della malattia, cioè come sintoma della cirrosi epatica finale, la quale cirrosi alla sua volta era parsa poco dimostrata in assenza dei sintomi più comuni della medesima (urobilinuria, alterata funzione epatica).

*
* *

2. — Veramente non sono mancati gli AA. che, accettando una opinione da tempo espressa dal Senator, hanno affermato che la m. di B. può complicarsi con un'ascite anche prima di essere arrivata allo stadio della cirrosi epatica. Il Senator aveva tratta questa conclusione dal fatto che in casi clinicamente decorsi per l'insieme dei sintomi come la m. di B., e così anche dall'A. interpretati, si era osservata l'ascite, in genere transitoria, in periodi in cui il fegato si dimostrava ancora fisicamente e funzionalmente integro. Per cui ritenne questo A. di poter mettere il fenomeno alle dipendenze o di una stasi della linfa, consecutiva a malattie delle ghiandole linfatiche retroperitoneali e mesenteriche, oppure con una peritonite intercorrente, o con lo stato di profonda anemia.

Obietta lo Ziegler che nei casi in cui si son rinvenute malattie delle ghiandole nominate, non si è trattato certo di m. di B.; inoltre che un'ascite, eventualmente sostenuta da una grave alterazione della crasi del sangue, sarebbe sempre accompagnata anche da uno sviluppo di estesi edemi.

L'A., tuttavia, fa proprio il punto di vista del Senator, ma parte da criteri patogenetici diversi. Egli pensa, cioè, che sulle pareti della vena splenica e della porta in preda all'endoflebite sclerotizzante, come appunto si osserva nella m. di B., possano depositarsi delle masse trombotiche, più o meno ostruenti, le quali, provocando la stasi nel circolo portale, portano allo svi-

luppo di un'ascite trassudativa. Questa può in seguito scomparire per la organizzazione e cicatrizzazione dei trombi.

Questa ipotesi dello Ziegler involge questioni molto complesse e molto dibattute fra gli AA., le quali riguardano ad un tempo la m. di B., come entità morbosa, e la splenomegalia tromboflebitica, come sindrome a patogenesi unitaria.

A questo proposito non sarà inutile di ricordare che molti dei casi, che sono andati poi nel conto della « Splenomegalia tromboflebitica », sono arrivati fino al tavolo anatomico con la diagnosi di m. di B., o per lo meno sotto questa designazione diagnostica sono passati a lungo durante l'osservazione clinica (Lossen, Devé, Edens, Dock e Warthin, Gruber, ecc.). Non solo, ma qualche caso ha potuto servire anche per la illustrazione anatomica del quadro morboso bantiano (Oettinger e Marie). Il che vuol dire che, eliminato il fatto della trombosi portale o splenica, le due forme morbose, m. di B. e splenomegalia tromboflebitica, riconoscono fra di loro delle affinità molto strette, non soltanto cliniche, ma anche anatomiche.

L'importanza di questo fatto torna subito di facile apprezzamento quando si è detto che, secondo molti AA., nemmeno per la splenomegalia tromboflebitica, la presenza di un trombo nella vena splenica o nella porta, costituisce un fenomeno assolutamente indispensabile. Si dice, in sostanza, che sotto il nome di splenomegalia tromboflebitica si comprendono due tipi di sindromi, fra di loro diverse per natura, per quanto fra di loro convergenti nei dati anatomici grossolani: il tumore di milza e la trombosi spleno-portale. E queste due sindromi sono: la Splenomegalia *da* trombosi primaria della porta (rispett. della splenica) e la Splenomegalia *con* endoflebite primaria della splenica e della porta. Apparirà chiaro in seguito come, per questa seconda, meglio convenga di dire « con » anzichè « da » endoflebite.

La questione è presto chiarita. In parecchi casi di queste sindromi tromboflebitiche l'osservazione anatomica mette in evidenza, accanto alla trombosi, anche un processo di endoflebite sclerotica, ordinariamente molto più esteso delle sezioni venose occupate dai trombi.

Da ciò due induzioni patogenetiche, fra di loro nettamente in contrasto, delle quali l'una mette in prima linea, nella genesi dei fatti morbosi, l'ostacolo nel circolo portale ed interpreta come fenomeni regressivi secondari le alterazioni a carico delle pareti vasali (Saxer, Marchand, ecc.); l'altra sostiene invece il punto di vista opposto (Borrmann, Simmonds, ecc.). Sostiene, cioè, che la malattia vera e fondamentale sta nell'alterazione della parete vasale, il processo trombotico non essendo che un epifenomeno, che può aggiungersi e anche mancare.

La spiegazione del contrasto va ricercata in parte anche nel disaccordo che regna nelle vedute dottrinali sulla patogenesi della trombosi. Si è molto discusso e si discute ancora tra gli AA., se nel determinismo di quest'ultima l'importanza decisiva spetti a cause emodinamiche, oppure a cause fisiche locali, rappresentate da alterazioni delle pareti vasali. Infatti, sulla guida dei vecchi concetti del Virchow vogliono gli uni (Aschoff, Lubarsch, ecc.) che non

si produca trombo, se non v'è disturbo del circolo, nel senso di un rallentamento della corrente. L'asperità della parete vasale, si dice, tanto è di per sè insufficente a dare origine al fenomeno, che nell'aterosclerosi non si incontrano mai deposizioni trombotiche (Lubarsch). Gli altri (Ribbert, ecc.) invece affermano il significato decisivo ed essenziale della perdita di levigatezza, dell'alterazione strutturale in genere, dell'intima vasale, senza di che non si può verificare deposizione di piastrine ed accumulo di leucociti. Ma con ogni verosimiglianza, nota Vanzetti, hanno ragione così gli uni come gli altri, perchè è molto verosimile che ambedue i fattori abbiano, ciascuno per conto suo od insieme associati, reale importanza, concorrendo nei casi singoli prevalentemente l'uno o l'altro.

E nei riguardi della sclerosi spleno-portale Simmonds ha superato brillantemente la controversia, ammettendo che la malattia della parete vasale sia solo la causa mediata della trombosi, la causa immediata risiedendo nell'alterata funzione del vaso. Infatti nel processo sclerotico, accanto alla rottura dell'elastica, si verificano anche altre lesioni, così dell'intima come della media, che deprimono la funzione vasale e con ciò determinano rallentamento della corrente.

Le vedute di Borrmann e Simmonds hanno trovato molto credito fra gli AA. (Buday, Lossen. Henke, Bode, Bosco, Winkler, ecc.) e si appoggiano ad una serie di dati clinici ed anatomici veramente significativi. Per cui un dubbio in proposito non sembrerebbe più giustificato, almeno nel senso che la sclerosi della porta, rispett. dei suoi rami, può presentarsi anche come malattia indipendente da una trombosi. Wohlwill, che di recente ha fatto pubblico uno studio molto importante in argomento, va, anzi, molto più in là con le sue affermazioni, sostenendo che, se in passato qualche autore ha ritenuto impossibile la dipendenza di una trombosi da una sclerosi vasale, oggi si può dire l'inverso, si può dire, cioè, che la provenienza di una sclerosi della porta esclusivamente dall'occlusione del lume di questa finora non è dimostrata.

Una trombosi della porta e de' suoi rami può, in ogni modo, stabilirsi anche all'infuori di una preesistente sclerosi (Wohlwill, Winkler), per es. in rapporto con disturbi emodinamici consecutivi a processi infiammatori peri- e mesoflebitici (Gruber), od anche in dipendenza di anomalie congenite del vaso (Hecht, Beitzke, Pick).

*
* *

3. — La sclerosi della porta e de' suoi rami, di conoscenza anatomica già vecchia, era stata interpretata analogamente all'arteriosclerosi (Virchow) ed attribuita agli stessi fattori etiologici di quest'ultima (Borrmann). Ma questa ipotesi si è trovata subito in difficoltà di fronte ai rapporti, dirò così, di tempo, la sclerosi portale essendo anzitutto una malattia dei giovani. In un certo numero di casi è stata messa in causa la sifilide (Borrmann, Simmonds, Gruber, ecc.), in altri intossicazioni gastro-enteriche (Bosco), ma-

lattie infettive croniche (malaria), processi infiammatori nel territorio d'origine della porta, ecc. Ma in non pochi casi la causa rimane imprecisata.

La sintomatologia clinica coincide, in fondo, con quella della splenomegalia tromboflebitica. A completare il quadro morboso concorrono, però, altri elementi, molto importanti a conoscersi. La recente statistica pubblicata da Wohlwill e compilata su 12 casi, studiati prevalentemente dal punto di vista anatomopatologico, è anche a cotesto riguardo molto istruttiva.

Le conseguenze di una occlusione parziale ed anche totale della porta o de' suoi rami, secondo la conferma che viene da questa statistica, possono essere talmente scarse da passare per degli anni inavvertite. Le emorragie gastroenteriche, molto frequenti, hanno rappresentato in sei de' dodici casi il primo ed unico sintomo; nove volte sono state la causa diretta della morte. In due casi c'è stata anemia, senza emorragie; in un terzo, decorso del resto senza sintomi, la storia parlava di un pallore accentuato e di lunga data ed in un quarto di ripetute cure contro la clorosi.

In quattro pazienti fu praticata la splenectomia; una volta per allontanare il molesto tumor di milza; due volte per diagnosi di m. di B.; una volta per splenomegalia tromboflebitica. Dei quattro operati, due sono morti in breve tempo per emorragie postoperatorie; uno (diagnosticato per m. di B.) dopo otto anni riferiva di aver avuto altre due volte ematemesi; il quarto (pure diagnosticato per m. di B.) è stato perduto di vista.

Solo in un caso la morte è avvenuta per marasma generale, cirrosi epatica ed ascite. Due pazienti sono morti per malattia intercorrente; in uno di questi il tumor di milza è stato scoperto soltanto durante l'ultima malattia, mentre l'autopsia dimostrava poi un'alterazione molto accentuata della porta. In due casi la prima emorragia, improvvisa, è stata mortale.

Dal punto di vista anatomopatologico è risultato che nella maggior parte dei casi alla sclerosi si erano aggiunti dei fatti trombotici; ma i trombi erano per lo più parietali e poco estesi. Tre volte tuttavia i trombi sono mancati del tutto, senza che per questo i disturbi generali fossero stati diversi da quelli osservati in casi con trombosi in atto. L'A. vede in questo fatto una conferma alla teoria di Simmonds, secondo la quale la malattia vasale è di per sè causa di gravi disturbi circolatori e quindi anche la causa vera della trombosi, e non l'inverso.

Si possono trovare grosse varici, sopratutto all'esofago ed al cardias, quando c'è stata ematemesi, ma pel rimanente il circolo collaterale è di solito poco pronunciato. Ascite presente solo in tre casi; il fenomeno, secondo Wohlwill, è alle dipendenze del grado maggiore o minore che ha assunto il circolo collaterale.

In due casi reperto tipico di cirrosi epatica, tipo Laennec, con fegato aumentato di volume (indizio di un processo ancora in stadio precoce); in un caso le alterazioni cirrotiche, del resto tipiche, erano circoscritte in prossimità dell'ilo del fegato. In quattro casi il fegato era normale; in due lobato; in uno presentava cicatrici sulla superficie. Nota a questo proposito l'A. che se della statistica non fanno parte casi con cirrosi epatica accentuata, non

è che questi sieno stati esclusi. In ogni cirrosi del fegato ci sono fatti, almeno microscopici, di sclerosi portale (Simmonds), ma una alterazione così accentuata, come quella dei casi in esame, è del tutto eccezionale. Sembra pertanto, continua Wohlwill, che ci sia qui un certo antagonismo, nel senso che, se una delle due alterazioni, la cirrosi e la sclerosi portale, si stabilisce in forma grave, essa è causa di morte prima che l'altra possa raggiungere il suo completo sviluppo.

La milza, e qui i dati assumono particolare interesse, è sempre, con rare eccezioni, molto voluminosa, ma le sue caratteristiche non corrispondono a quelle della milza da stasi, dalla quale è, pertanto, facilmente differenziabile, anche se relativamente piccola. La capsula e le trabecole sono per lo più ispessite, i follicoli poco evidenti e rari; talvolta si trovano emorragie ed infarti. Nella polpa: cordoni aumentati di volume e costituiti in gran parte da cellule reticolari fusate, da scarsi linfociti e leucociti, da eosinofili e plasmacellule in discreto numero. Mancano cellule globulifere. Globuli rossi rarissimi, dove non ci sono emorragie. Spiccano molto bene i seni, anche se ristretti, come per lo più si dimostrano: talvolta il loro endotelio si presenta trasformato in elementi a tipo di epiteli cubici.

Sclerosi del reticolo a tipo fibradenico, diffusa tanto alla polpa che ai follicoli e per lo più uniformemente. La fibrosi prende sempre origine dalla parete dei vasi, nei follicoli dall'arteria centrale. Molto evidente sopratutto la neoformazione delle fibre elastiche, le quali si estendono attorno alle arterie, formando delle maglie riempite da linfociti. La sclerosi è sopratutto accentuata intorno alle arterie prefollicolari, e, dove queste entrano nei follicoli, trapassa bruscamente sulla sezione periferica dei medesimi; accompagna però le arterie anche nel loro tragitto follicolare, come pure in quello transfollicolare. Mai distruzione completa dei follicoli, questi anzi in certi punti si dimostrano di aspetto normale.

Le emorragie hanno sede di preferenza nella polpa e nelle trabecole; due volte però si son verificate anche nei follicoli. La trasformazione del pigmento ematico dà luogo spesso a deposizioni siderotiche, le quali talvolta confluendo tra di loro vengono a formare dei focolai grandi quanto un'avellana, visibili anche ad occhio nudo, sotto forma di chiazze giallo-rugginose o bruno-rugginose.

*
* *

4. — Messo nel conto della « Splenomegalia con endoflebite primaria spleno portale » il nostro caso si interpreta bene, tanto nella sua sintomatologia clinica, che nelle sue alterazioni istologiche spleniche, come anche nei benefici dal medesimo avuti dalla splenectomia. Le emorragie gastroenteriche possono mancare in questa sindrome, mentre può mettersi in prima linea l'anemia, così da dominarne la sintomatologia clinica, assieme al tumor di milza. Questo è in genere estesamente fibradenico, come quello presentato dalla nostra ammalata, nella quale sono emerse alterazioni di endoflebite scle-

rotica molto nette sul moncone della splenica. La splenectomia può, infine, giovare anche nella sindrome in questione, come lo dimostrano, fra l'altro, i due casi di Wohlwill.

Se non che, prima di abbandonare definitivamente l'ipotesi di una m. di Banti, in favore di quella ora prospettata, le cose meritano di essere esaminate un po' più da vicino, la decisione non essendo indifferente anche, e sopratutto, dal punto di vista della pratica, e più precisamente della prognosi.

Infatti nella m. di B. la sede del male è tutta quanta nella milza, le lesioni vasali essendo considerate come secondarie all'azione dei tossici, che vengono mandati in circolo da quest'ultima. Nella splenomegalia con sclerosi splenoportale si tratta invece di una malattia che si insedia separatamente nei vasi e nella milza, per cui il processo vasale è considerato autonomo nel suo sviluppo, rispetto a quello splenico. Le lesioni spleniche e vasali sono, in altre parole, coordinate alla stessa causa, la quale può agire in primo tempo sui vasi (endoflebite primaria spleno-portale), essendo però anche la milza colpita molto presto; oppure, secondo un'opinione espressa ancora da Bonne (1884), primariamente sulla milza, determinandovi un processo di splenite, che poi si diffonde per contiguità lungo la vena splenica fino alla porta. Secondo Cauchois cotesta particolare forma di sviluppo della malattia apparterrebbe sopratutto alla malaria.

Il solo fatto della trombosi complicante non dovrebbe, ragionevolmente, bastare ad escludere la m. di B., una volta ammesso che un trombo può aggiungersi secondariamente alla malattia vasale.

Per il nostro caso il quesito potrebbe essere risolto soltanto dal criterio istopatologico. Occorre quindi vedere se le alterazioni riscontrate nella milza della nostra ammalata corrispondano a quelle della milza della m. di B., rispett. se e fino a qual punto queste ultime possono valere come criterio decisivo per la diagnosi di m. di B., che comporta anche una ben definita affermazione patogenetica.

5. — Data la particolare importanza che, anche per Nägeli, è devoluta al quadro istologico splenico come criterio decisivo per riconoscere o meno, alla m. di B. il diritto di rappresentare una entità morbosa a sè, si capisce come le indagini a questo riguardo abbiano finito per polarizzarsi intorno alla questione istopatologica. E si capisce anche il grande interesse che gli AA. hanno rivolto allo studio anatomo-istologico delle splenomegalie del gruppo bantiano, dalla dimostrazione che esiste o no una milza bantiana specifica, istologicamente ben differenziata, essendo fatta dipendere la realtà o meno dell'intera costruzione dottrinale del Banti.

Che la sclerosi fibradenica non sia di per sè un processo specifico è stato riconosciuto ormai da tempo dallo stesso Banti, oltre che da altri AA. che di questi seguono le vedute (Micheli, Morandi). Tuttavia si è inteso sempre rivendicare alla milza bantiana pura degli speciali attributi morfologici, atti a garantirle una netta indipendenza nel gruppo delle milze fibradeniche. Attributi che per Banti risiedono sopratutto nella alterazione periarteriosa del reticolo; per Micheli piuttosto nella costanza, nella estensione, nella intensità e precocità con cui si presentano le lesioni fibradeniche.

Gli AA. stranieri, specialmente i tedeschi, o hanno negato fin da principio ogni carattere di singolarità alla sclerosi fibradenica, identificandola con

un processo di sclerosi comune, molto di frequente in rapporto con la sifilide congenita (Chiari, Marchand), oppure per lungo tempo si sono espressi in riguardo con estremo riserbo, limitandosi a dichiarare di non aver mai osservato nel materiale di osservazioni proprie fatti corrispondenti a quelli descritti dal patologo italiano. Onde l'opinione largamente diffusa essere la speciale forma morbosa, da quest'ultimo descritta, una malattia prettamente italiana, comunque dei paesi tropicali e subtropicali. E questo specialmente dopo che Eppinger ebbe a far conoscere di avere anch'egli potuto osservare tutte quelle alterazioni istologiche spleniche descritte dal Banti, e dall'A. studiate su preparati originali avuti da quest'ultimo, ma in individui provenienti dà Paesi del sud.

Qui però le cose hanno bisogno di essere più esattamente chiarite, dato che non pochi AA. hanno affermato che anche l'A. austriaco si è espresso per la specificità della milza bantiana ed indirettamente quindi per la indipendenza nosologica della m. di B. Ciò in verità non risulta dal testo dell'Eppinger, che sembra anzi essersi preoccupato di non lasciar credere aver egli interpretato il caso personalmente studiato e quelli, di cui ha avuto in esame i pezzi anatomici, per m. di B. Precisa infatti che il caso capitato sottò la sua osservazione riguardava un giovanetto albanese, morto a Vienna per ascesso cerebellare otogeno, che non aveva mai sofferto di disturbi anemici e che, per quanto avesse negata l'infezione malarica, proveniva da contrade nelle quali, secondo avevano riferito i parenti, parecchi individui erano portatori di voluminosi tumori di milza, godendo del resto buona salute. Le milze fibradeniche avute in esame, appartenevano, d'altra parte, a casi, studiati da Kartulis in Egitto, dove sono molto frequenti delle cirrosi epatiche splenomegaliche, nella cui etiologia, secondo quest'A., non è estranea la malaria.

Negli ultimi anni la questione istopatologica della m. di B. è stata ripresa col più vivo interesse, anche da parte di AA. stranieri.

Da noi la specificità della milza bantiana nella serie delle milze fibradeniche, è stata nuovamente riconfermata da Bastai, il quale nel suo studio sulla « Splenomegalia con cirrosi epatica famigliare » ha tracciato le linee per una diagnosi differenziale delle milze fibradeniche nello schema, che, per maggior esattezza, riferisco integralmente:

Alterazioni istologiche della milza	M. di Banti	Sifilide epatolienale	Splenomegalia con cirrosi epatica familiare
Capsula e trabele	Normali o lievemente ingrossate	Molto ingrossate	Molto ingrossate
Reticolo della polpa	Alterazioni spiccatissime; uniforme ingrossamento delle maglie	Alterazioni spiccatissime; irregolarmente distribuite	Alterazioni notevoli, irregolarmente distribuite
Seni venosi	Ristretti e scomparsi	Ingranditi, normali, ristretti, scomparsi	Normali, ristretti, raramente scomparsi del tutto
Macrofaghi e pigmento ematico	Assenti	Scarsi	Assenti
Follicoli del Malpighi	Sclerosi fibradenica classica	Sclerosi fibradenica. Spesso la sclerosi procede dalla periferia	Scarsissima sclerosi centrale. Raramente sclerosi fibroelastica periferica
Arterie penicillari e centrali dei follicoli (parete arteriosa)	Normali	Normali	Molto ingrossate
Fibre elastiche	Normali o leggermente aumentate	Molto aumentate	Ricchissima proliferazione
Fibre precollagene	Finissime regolari	Ingrossate e irregolari	Ingrossate irregolari

Le conclusioni degli AA. stranieri sono invece diverse.

Nella cirrosi di Laennec, nella m. di B., nella epatite interstiziale sifilitica e nella schisostomiasi japonica Matsui trova che le « Gitterfasern » presentano alterazioni dello stesso tipo, consistenti in un notevole aumento ed ispessimento delle fibre del reticolo, l'ispessimento essendo sopratutto accentuato nelle guaine linfatiche dei vasi, sotto la capsula ed in parte anche nelle trabecole. Mennet alla sua volta non trova differenza alcuna tra milza di Banti e la milza della cirrosi volgare del fegato con splenomegalia, nel senso che anche in quest'ultima si possono incontrare tutte le alterazioni proprie alla prima.

Molto interessante lo studio di recente fatto pubblico da Dürr, dell'istituto dell'Aschoff; studio basato in parte su preparati originali, dall'A. avuti in esame dal Banti e da Bastai, in parte su materiale raccolto dall'A. stesso. Nella prima parte del suo lavoro Dürr si diffonde piuttosto a lungo sulle caratteristiche istologiche della milza nel morbo di B. puro, riferendosi da prima alle pubblicazioni del Banti stesso, quindi esponendo l'opinione personale, desunta dallo studio dei preparati originali.

Secondo l'A. le alterazioni istologiche che caratterizzano la milza fibradenica del morbo di B. puro sono essenzialmente le seguenti: la iperplasia dei seni, la fibrosi periarteriosa, e la « Trabeckelaufsplitterung », termine non facile a volgere nella nostra lingua e che non senza riserve tradurrei per « frammentazione delle trabecole ».

La polpa è aumentata di volume e non presenta che innumerevoli e minute sezioni di seni, di forma rotonda, più di rado ovoide, a rene, od a salciccia (aspetto cribiforme della polpa). Si ha l'impressione, dice l'A., che la parete dei seni sia divenuta rigida, così da non poter più collabire e quindi adattarsi al variabile contenuto di sangue (modificazione fisico-chimica delle fibre lunghe e circolari costituenti la parete delle lacune venose, per malattia primaria del reticolo?); inoltre che si sia formata una vera iperplasia dei seni.

La fibrosi periarteriosa è estesa a tutto l'albero arterioso follicolare. È costituita da una rete di fibre connettivali derivanti dall'avventizia, con partecipazione anche delle fibre precollagene. La sclerosi periarteriosa può aumentare fino a costituire grandi ammassi sclerotici, che finiscono per addossarsi alle guaine linfatiche o ai follicoli; oppure, se il processo ha sede nei tratti pre- e postfollicolari, si trovano liberi nella polpa (sono queste le figure che, secondo l'A., possono facilmente dar l'impressione di follicoli completamente sclerotizzati).

Le trabecole, che di norma sono ben limitate verso la polpa, nella milza bantiana mandano in quest'ultima delle propagini digitiformi, sotto forma di fasci fibrosi, nei cui interstizi sono situate delle piccole cellule rotonde (« Trabeckelaufsplitterung »).

La sclerosi del reticolo, infine, non è risultata all'A., nei preparati avuti in esame, veramente distribuita in modo uniforme, ma piuttosto localizzata a focolai, in rapporto con le diramazioni arteriose della polpa.

Sono coteste alterazioni veramente esclusive della m. di B.? Dürr ha esteso le proprie ricerche ad una serie di casi, che, in base all'insieme delle caratteristiche cliniche ed anatomiche suddivide in: m. di B. vera; cirrosi epatica; sindromi bantiane. Il termine di sindrome bantiana ha per l'A. questo significato, che, o in presenza di un quadro clinico bantiano è mancato il reperto istologico tipico nella milza, oppure ha risposto quest'ultimo, essendo il primo atipico per la m. di B.

I casi di m. di B. vera sono 5, di cui tre con reperto anatomopatologico completo, due invece solo con il reperto splenico, perchè splenectomizzati e guariti. Nei primi era in atto una cirrosi epatica, più o meno accentuata, ma sempre molto netta. Nelle milze di tutti questi casi le alterazioni tipiche della fibradenia erano spiccatissime, associate talvolta anche a piccoli ematomi in vicinanza dei follicoli, oppure nello spessore delle trabecole.

Nei tumori splenici della cirrosi ordinaria sono frequentissime la fibrosi periarteriosa ed anche le alterazioni trabecolari; vi mancherebbe invece, secondo Dürr, la iperplasia dei seni, almeno nella forma tipica in cui la si incontra nella milza bantiana. Esaminando attentamente i protocolli dell'A. si riporta però l'impressione che coteste differenze sieno soltanto relative al materiale cirrotico scelto per il confronto. Infatti tra i casi assegnati alla m. di B., quindi dotati di tutte le caratteristiche istologiche spleniche proprie a quest'ultima, ve n'ha, per es., uno come il seguente: Meccanico, 17 a.; inizio della malattia 8 mesi prima con epistassi ed ematemesi, graduale aumento di volume del ventre; gastrorragie ripetute; ascite; milza fino all'ombelicale trasversa. Non sifilide, non malaria. Al tavolo, cirrosi epatica molto accentuata e certo di lunga data.

Del resto lo stesso Dürr è poco soddisfatto dell'assegnazione di questo caso, e non di questo soltanto fra i cinque, alla m. di B., per cui pensa piuttosto ad una malattia iniziatasi contemporaneamente nel fegato e nella milza; in altre parole ad una forma di cirrosi sostanzialmente non differente dalle forme comuni. Conclude poi che forse l'iperplasia dei seni è una caratteristica di quelle fibrosi epatolienali (di qualsiasi etiologia) che si localizzano primariamente nella milza, estendendosi più tardi al fegato, ma che la medesima non è specificamente caratteristica di un determinato processo morboso.

Bastai, come risulta dallo specchietto, dà importanza anche al comportamento della sclerosi nei follicoli, sempre centrale nella milza bantiana pura, non di rado periferica, od anche periferica, nelle milze pseudobantiane. Poichè la questione interessa anche il nostro caso, non sarà inutile di ricordare che anche in casi che sono entrati a far parte della casistica bantiana, con il consenso del Banti, come quelli di Micheli, risulta che in certi punti il processo sclerotico follicolare si estende solo da una parte del follicolo. Ma a questo proposito mi sembra molto giusta l'obiezione di Wohlwill, cioè che occorre precisar bene ciò che si vuol intendere quando si parla di centro o di periferia del follicolo. Perchè se per centrale si intende la zona attorno all'arteria centrale come, secondo l'A., senza dubbio ha voluto intendere Banti, allora egli afferma che ne' suoi casi di splenomegalia con flebosclerosi primaria splenoportale la fibradenia è stata sempre centrale. Se invece centrale vuol dire nel centro del follicolo, bisogna tener presente che molto spesso l'arteria percorre solo una piccola zona marginale del follicolo, restando quindi molto lontana dal centro. Una fibradenia periferica indipendente dall'arteria centrale Wohlwill dice di non aver mai veduto.

Anche ne' riguardi del comportamento del tessuto elastico, che nello schema di Bastai è detto normale o leggermente aumentato per la m. di B., mentre è molto aumentato nella milza della nostra ammalata, occorre di rilevare che un notevole aumento è descritto tanto da Marini che da Micheli, sempre in casi ufficialmente accolti nella casistica bantiana. Micheli anzi precisa che il tessuto elastico si è dimostrato abbondante non solo nella capsula e nelle trabecole, ma anche in corrispondenza dei focolai di sclerosi. Negli stessi follicoli la sclerosi era associata spesso ad una fitta neoformazione di tessuto elastico, che « manifestamente procede dal tessuto elastico perivasale » e « che dimostra un certo parallelismo con lo sviluppo del tessuto fibradenico ».

Il quadro istologico osservato nella milza della nostra ammalata come meglio di ogni descrizione dimostrano le figure, risponde molto bene al tipo di sclerosi, che Dürr descrive per la milza bantiana. La sclerosi follicolare, che non di rado colpisce i follicoli soltanto in zone periferiche, è tuttavia sempre periarteriosa. Tanto nei follicoli che nella polpa, il processo sclerotico si associa ad una notevole neoformazione di tessuto elastico di derivazione

perivasale, ma, come ho accennato, è questo un fatto che si trova descritto anche in casi da tempo inclusi nella casistica ufficiale della m. di B. (Micheli, Marini), mentre appartiene, come dirò subito, anche alle milze bantiane studiate da Dürr.

Ma, riconosciuto tutto questo, è possibile rispondere al quesito diagnostico da prima posto, affermando nel nostro caso una m. di B.? In fondo nelle linee essenziali anche la fibradenia descritta da Wohlwill nella splenomegalia con endoflebite primaria della splenica e della porta coincide con quella che descrive Dürr per la milza bantiana. In ogni modo, poichè Wohlwill dichiara di non poter stabilire se e fino a qual punto le alterazioni spleniche da lui descritte corrispondano a quelle della m. di B., non avendo avuto materiale per il confronto, ritengo opportuno riferire i seguenti due casi di Dürr:

Donna di 37 a.; 7 parti, di cui due con morte del feto. Primi sintomi della malattia in seguito a un'influenza, peggioramento dopo il parto; talvolta ittero; forte anemia con leucopenia; emorragie gastro-enteriche. Splenectomia. Guarigione; scompare anche un lieve aumento di volume del fegato. Milza gr. 2625; tutte le alterazioni istologiche della milza bantiana.

È questo un caso, che l'A. definisce come sindrome bantiana, il quadro clinico non avendo coinciso con quello della m. di B. Nel conto della m. di B. mette invece il seguente:

Giovinetta ventenne; da un anno presenta disturbi vaghi ed anemia; da ultimo ematemesi e melena, notevole peggioramento dello stato anemico. Fegato non ingrandito; milza liscia dura, fino all'ombelicale trasversa e tre dita oltre la linea mediana; leucopenia con linfocitosi relativa. Splenectomia; guarigione rapida; dal 1912 gode buona salute. Nella milza sclerosi periarteriosa prefollicolare, follicolare e transfollicolare, essendo nel processo interessate anche le fibre elastiche; iperplasia dei seni; piccoli ematomi, specie in vicinanza dei follicoli fibrosi; sclerosi subcapsulare.

Tra questi due casi ed il nostro non vi sono differenze per ciò che riguarda le alterazioni istologiche spleniche (noto i piccoli ematomi trabecolari e perifollicolari del caso di Dürr ultimo riferito, rinvenuti anche nel nostro). La sintomatologia clinica varia alquanto ne' singoli casi dell'A. tedesco, e tanto nell'uno quanto nell'altro presenta delle differenze rispetto a quella che si è osservata nella nostra paziente (sopratutto per le gastrorragie, presenti in quelli, mancanti in questa; per l'ascite, presente nella seconda, mancante nei primi). Ma se i quadri sintomatologici dei singoli casi vengono valutati, non in confronto fra di loro, ma in confronto con il quadro morboso della splenomegalia, che qui voglio ancora definire con l'attributo generico di *tromboflebitica*, ecco che le differenze rilevate fra l'uno e l'altro perdono molto della loro importanza, così da consentire di identificare i casi medesimi, considerati come varietà di decorso di un'unica malattia.

Ne deriva che nemmeno il criterio istologico può valere nel nostro caso a decidere la diagnosi in favore della m. di B., la quale rimane perciò esclusa, per le ragioni che già ci avevano indotto ad escluderla durante l'osservazione clinica.

*
* *

6. — Non è che io non veda l'importanza di questa conchiusione ne' riguardi dell'intera dottrina della m. di B., la quale di fronte ai casi di « Splenomegalia con sclerosi primaria della v. splenica e della porta » viene a perdere, si può dire, ogni possibilità di pratica delimitazione. Già lo Ziegler del resto aveva da tempo posto in giusto rilievo le difficoltà per una netta separazione di questi casi da quelli di m. di B. e viceversa. Il quadro sintomatologico generale della endoflebite primaria della splenica e della porta, rilevava quest'A., può corrispondere interamente ai tre stadi della m. di B. D'altra parte capita spesso di osservare che in diversi casi. clinicamente decorsi col quadro di quest'ultima, le alterazioni endoflebitiche, proprie alla malattia stessa, sono così pronunciate, che naturalmente vien fatto di considerarle come le alterazioni prime e più antiche della malattia. Concludeva poi che « questi casi vengono a mettersi in stretto rapporto con quelli in cui sono evidentemente in atto malattie primarie della v. splenica e della porta che possono portare alla trombosi ed alla obliterazione completa di questi vasi ».

E in verità le due forme morbose hanno non pochi, nè poco importanti dati in comune. Nella m. di B. la causa è sconosciuta, ma anche nella endoflebite splenoportale primaria manca spesso ogni dato etiologico apprezzabile, le varie cause considerate in giuoco, l'alcoolismo compreso, non avendovi importanza evidente (Wohlwill). Ambedue le malattie sono proprie sopratutto dei giovani. L'anemia, che nella endoflebite primaria interviene spesso solo tardivamente, può essere tardiva anche nella m. di B., viceversa talvolta precoce anche in quella. Le emorragie gastroenteriche si osservano anche nella m. di B., talora imponenti e precoci, cioè indipendenti dalla stasi cirrotica; d'altra parte possono mancare anche nella endoflebite primaria. La splenectomia può giovare in ambedue le forme morbose. Le alterazioni anatomiche dei vasi sono dello stesso tipo, in ambedue le malattie essendo regolarmente e fortemente colpita anche la vena splenica. Pure dello stesso tipo la cirrosi del fegato, quando è presente. Va aggiunto che il Banti, accanto alla splenomegalia con cirrosi epatica, ha descritto anche la anemia splenica degli adulti: splenomegalia egualmente fibradenica, ma che esita nella morte senza complicarsi con una cirrosi del fegato. L'endoflebite primaria splenoportale alla sua volta, dopo un decorso più o meno lungo, con o senza fenomeni emorragici gastroenterici, con o senza anemia di qualche conto, in non pochi casi si chiude con l'esito letale o per malattia intercorrente, oppure per un'unica e grave emorragia, senza aver dato luogo a lesioni epatiche.

Tutto sommato, quindi, appare evidente che i nostri attuali mezzi discriminativi non possono tracciare dei limiti precisi fra le due forme morbose, i quadri clinici ed anatomici delle medesime venendo a coincidere in modo, che a un certo punto il materiale casistico può indifferentemente essere attribuito all'una come all'altra, in apparenza con gli stessi diritti.

*
* *

7. — Nel nostro 1° caso si è osservato: anemizzazione lenta e molto lento decadimento delle forze, svoltisi nel giro di 5-6 anni, negli ultimi due anni quadro clinico di una m. di B., e negli ultimi mesi ripetute gastroenterorragie con ascite da stasi. Al tavolo anatomico, accanto alla splenomegalia, sclerosi molto accentuata della v. splenica e del tronco portale, quest'ultimo parzialmente obliterato da un trombo non recente; periepatite iperplastica, con cirrosi del fegato relativamente molto moderata. Ora cotesta sproporzione tra alterazione epatica e lesioni vasali, rispett. tra la medesima e la gravità della sintomatologia clinica finale, è, come si è veduto, una delle caratteristiche morbose della endoflebite primaria splenoportale.

Essendo pertanto facilmente conciliabile la sintomatologia clinica ed il decorso morboso e per di più coincidendo questo dato anatomico di non scarsa importanza, verrebbe di assegnare anche questo caso al gruppo delle splenomegalie con endoflebite primaria spleno-portale. Se non che resterebbe da metter d'accordo con la diagnosi medesima il reperto istologico della milza, in cui in luogo di una « pulposis fibrosa » si è dimostrato una « pulposis inerplastica myxtocellularis », per esprimermi con la terminologia proposta da De Iosselin de Jong. Il che ci porterebbe nel campo di quelle discussioni sulla istogenesi della sclerosi fibradenica, cui ho in precedenza accennato, dichiarandole ancora superiori ai nostri poteri discriminativi.

Occorre di avvertire, in ogni modo, che, mentre alla splenomegalia con endoflebite primaria splenoportale sono riconosciute cause molteplici, non si può ritenere ancora completato lo studio anatomoistologico della sindrome morbosa, la sua confusione con le splenomegalie da stasi avendo assai di frequente fatto passare in seconda linea l'indagine sui minuti rapporti istologici splenici ne' singoli casi. Nella descrizione assai sommaria che dal punto di vista istologico fornisce Eppinger per i casi da lui studiati, c'è tuttavia un accenno molto importante, là dove è detto che istologicamente i tumori splenici somigliano non di rado molto da vicino a quelli della cirrosi epatica, nei primi come nei secondi potendosi riscontrare che « il tessuto linfoide dei cordoni di Billroth è sostituito da cellule connettivali più o meno numerose e di grandezza variabile ». È quanto precisamente si è osservato anche nel nostro caso. Si affaccia quindi la possibilità di pensare che lo sviluppo di una « pul-

posis fibrosa » in luogo di una « pulposis iperplastica myxtocellularis », e viceversa, sia determinato essenzialmente dalla qualità degli stimoli, oppure possa essere in rapporto con il variabile modo di reagire dei singoli individui.

*
* *

8. — Da tutte le considerazioni svolte a commento dei nostri casi, ne' riguardi della questione relativa ai limiti entro i quali va considerato il concetto di « Morbus Banti » non si può altrimenti concludere che il riconoscimento sicuro di una malattia *sui generis,* come quella che ha inteso definire il Banti sotto il nome di « Splenomegalia con cirrosi epatica » è nella pratica per lo meno molto difficile. E ciò per la ragione che tutti i criteri all'uopo suggeriti dal Patologo fiorentino, al controllo dei fatti si sono rivelati, dal più al meno, insufficienti, tanto nel loro insieme come separatamente potendo appartenere a splenopatie di varia provenienza. L'ittero emolitico cronico splenomegalico, le cirrosi splenomegaliche di varia origine, le sindromi splenomegaliche da angiocolite cronica recidivante, le splenomegalie luetiche e malariche, rispett., le cirrosi epatiche in individui luetici e malarici; infine, e sopratutto, le splenomegalie con endoflebite primaria della splenica e della porta, sono in proposito in primissima linea.

La caratteristica che più di ogni altra avrebbe dovuto garantire alla m. di B. una sicura indipendenza nella serie delle splenomegalie, era la sua singolare patogenesi, deducibile dal criterio ex-juvantibus. Ma, come ho avuto occasione di accennare più volte, mentre non pochi AA. hanno posto in dubbio l'esistenza dei fatti affermati dal Banti, l'esistenza, cioè, di una splenomegalia primaria con flebosclerosi splenoportale e cirrosi epatica secondaria, altri AA. invece hanno esteso il concetto patogenetico bantiano all'interpretazione di parecchie varietà etiologiche di cirrosi splenomegaliche (le sifilitiche, le malariche, ecc.).

Son questioni, è appena necessario di avvertire, che sfuggono completamente ai nostri attuali mezzi di controllo. Nessuno di certo può negare in maniera assoluta che in seguito ad una profonda alterazione della « tessitura e del metabolismo splenico si producano nella milza e per derivazione diretta della milza » dei prodotti tossici, le splenotossine, ad azione cirrogena per il fegato (Rummo). Difficile sarà dimostrarlo, almeno fintanto che non sia esaurientemente chiarita l'influenza che la milza esercita sul fegato, in rapporto con i processi del ricambio. Ed ancor meno si può escludere, che, conforme ad un'ipotesi proposta dal Banti anche per la splenomegalia con cirrosi epatica, un virus, annidatosi nella milza, dopo aver dato luogo alla malattia splenica, possa col tempo far ammalare anche il fegato per mezzo delle sue tossine.

Ma tanto nell'un caso come nell'altro è impossibile segnare a priori un limite al numero delle cirrosi epatiche di origine splenica, o splenoepatocir-

rosi come le ha definite il Rummo, perchè è lecito pensare che ogni splenopatia, di qualsiasi provenienza, possa assumere proprietà cirrogene per un perturbamento del suo metabolismo (Cardarelli), come anche che parecchi virus, in grado di dar luogo ad una cirrosi epatica, possano, per il concorso di speciali circostanze, insediarsi primitivamente nella milza e di qui svolgere la loro azione sul fegato.

Anzi le nostre attuali conoscenze circa i rapporti tra tessuto splenico e tessuto interstiziale epatico ci consentono di ammettere che tutti i virus, capaci di rendersi responsabili di una cirrosi epatica, possano in singoli casi produrre la malattia, aggredendo in primo tempo la milza. In fondo in ogni cirrosi questa è colpita assieme con il fegato, il che dimostra che tutti i virus, rispett. i tossici cirrogeni, possiedono, dal più al meno, delle proprietà, per così dire, splenotrope. E poichè il tessuto splenico ed il tessuto interstiziale epatico rappresentano un organo biologicamente unico, nell'ambito del sistema reticolo-endoteliale del ricambio, si può senza difficoltà ammettere che l'agente morboso, il quale finisce sempre per ledere l'organo in tutta la sua estensione, possa in primo tempo colpirlo, indifferentemente, in una soltanto delle sue sezioni provocando, nel nostro caso, una malattia isolata della milza, che poi col tempo si estende a tutto il sistema. In tal modo la splenoepatocirrosi sarebbe ricondotta, come una semplice varietà di decorso, al grande gruppo delle cirrosi primarie del fegato.

Senza dubbio, nota l'Aschoff, il sistema reticolo-endoteliale rappresenta la parte principale nella m. di B.; i follicoli si riducono progressivamente. Per cui l'A. include la malattia tra le « Proliferazioni sistematiche dell'apparato reticolo-endoteliale », assieme con la cirrosi ordinaria del fegato, nella quale il processo epatico e quello splenico sono verosimilmente da concepire « come una malattia identica, determinata da un agente comune ». Appartengono alle malattie sistematiche del sistema reticolo endoteliale, continua l'Aschoff, anche quelle, che interessano soltanto una sezione del sistema stesso.

Kleeblatt aveva, già in precedenza, svolto un concetto simile, indicando nella m. di B. una malattia sistematica del midollo osseo, della milza e del fegato, decorrente con splenomegalia, anemia leucopenica, alterazioni epatiche più o meno accentuate, associate a processi emolitici di intensità variabile. Le cause della malattia possono essere molteplici, ma i fenomeni morbosi, che sono provocati per mezzo di un organo intermediario, e precisamente del sistema reticolo-endoteliale di Aschoff, sono sempre dello stesso tipo, come sempre identici sono gli esiti finali, che per il fegato sono rappresentati dalla cirrosi, per la milza dalla fibradenia.

Alla endoflebite sclerotizzante splenoportale può essere mantenuto, in linea generale, il significato che le ha assegnato il Banti, il significato, cioè, di una lesione tossica secondaria, però senza riconoscerle particolare importanza diagnostica. In fondo, in ogni caso di cirrosi si possono incontrare alterazioni

dell'intima portale, magari soltanto microscopiche (Simmonds). Occorre anche tuttavia di ammettere che in singoli casi la lesione dei vasi può rappresentare una localizzazione vera e propria della malattia fondamentale, che talvolta può comparire precocissima, accanto al tumor di milza e magari anche in forma primaria. In coteste circostanze, mentre la milza partecipa regolarmente alla malattia, col tempo può venir aggredito anche il fegato, nel quale si sviluppa il quadro della cirrosi atrofica.

Si può pertanto, con lo Ziegler, riconoscere nella endoflebite primaria della splenica e della porta una specie di « trait d'union » tra la m. di B. e la cirrosi di Laennec e pensare anche alla possibilità di concepire questi tre tipi morbosi, in certo qual modo, come una malattia unica nella sua assenza, variabile nel suo decorso clinico solo in rapporto con la sede su cui primariamente viene ad agire lo stimolo.

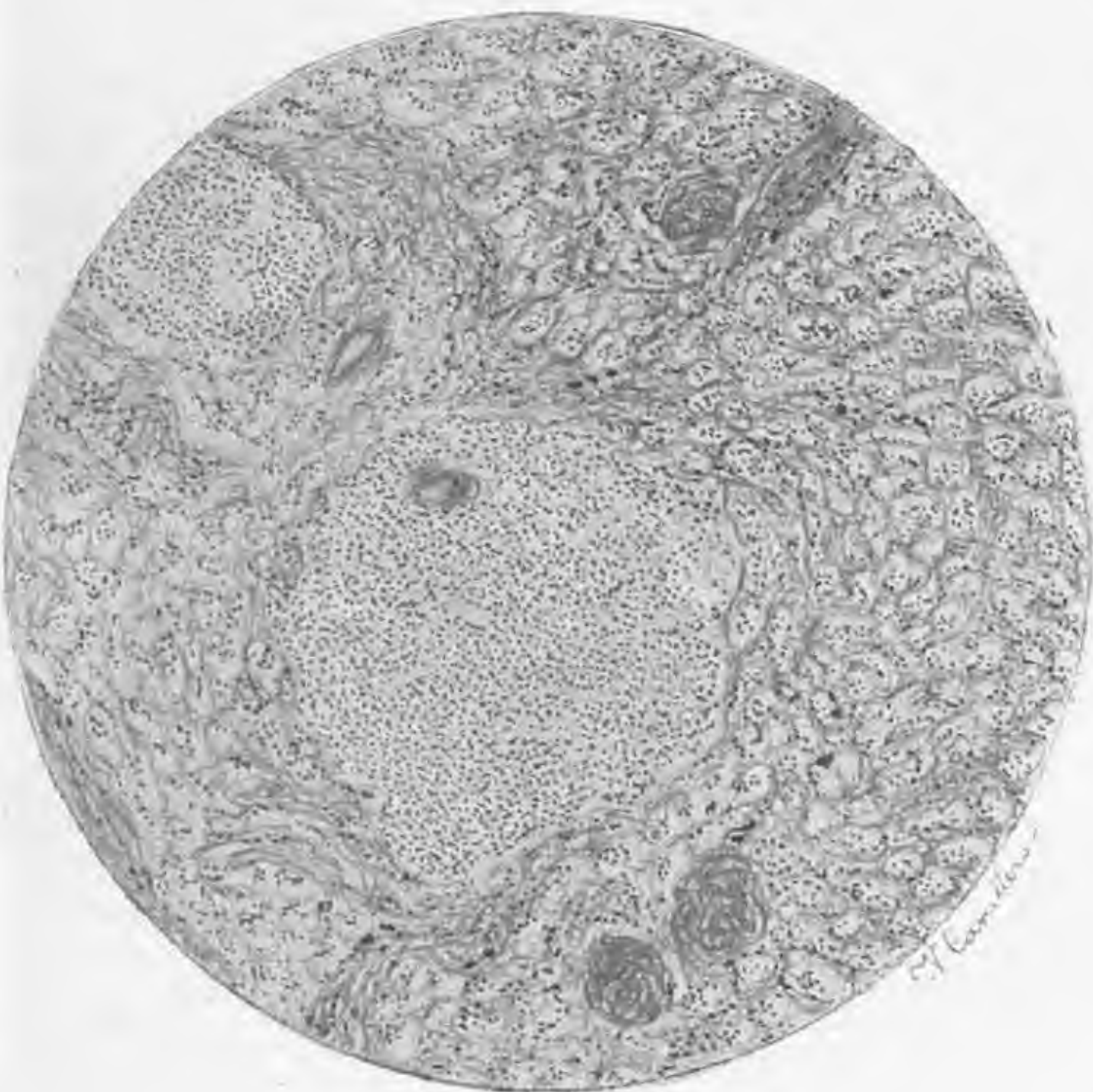
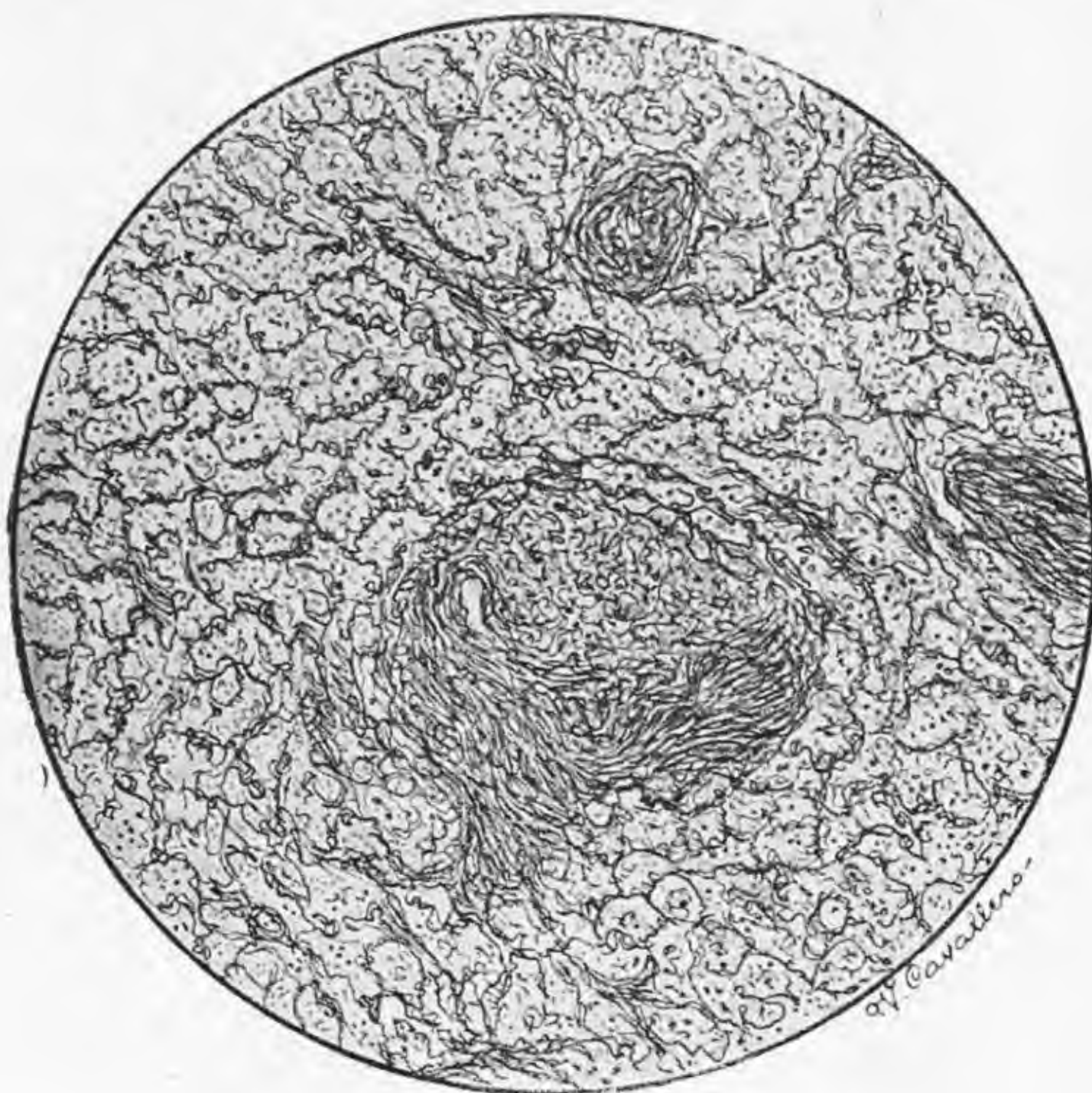
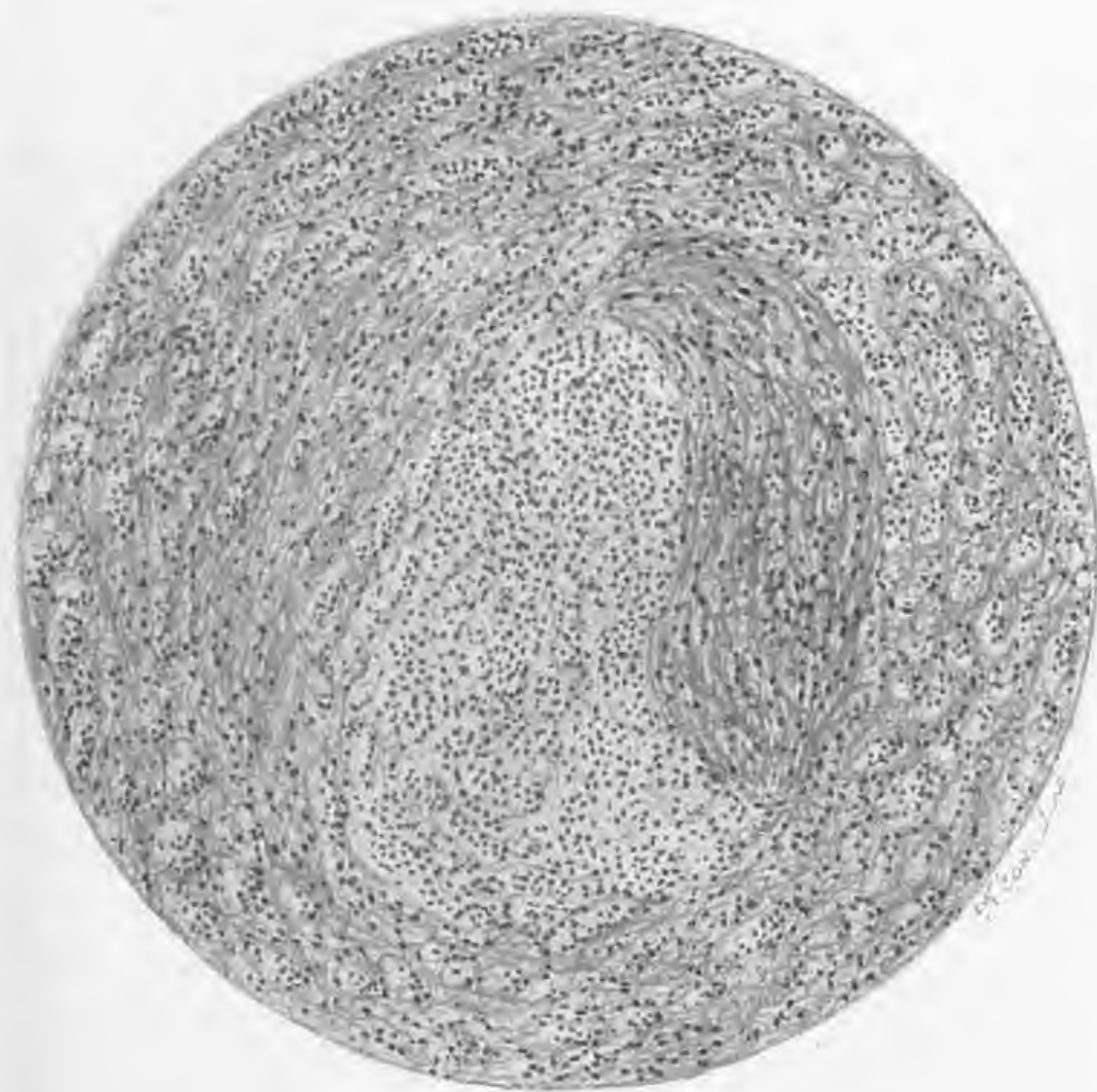
Circa il valore del criterio ex-juvantibus per la discriminazione dei problemi patogenetici, non c'è molto da dire, essendo ormai generalmente noto che la suddivisione delle splenomegalie in primitive e secondarie, a seconda della loro capacità o meno di beneficiare della splenectomia, ha già da tempo perduto molto del suo credito di fronte ai risultati della pratica. E pur nell'ultimo Congresso italiano di medicina e chirurgia Micheli rilevava che « ha veramente del paradossale il fatto, che a misura che l'acuto lavoro di selezione e di sistemazione delle splenomegalie compiutosi nel corso di quest'ultimo ventennio, ha progressivamente assottigliato il territorio di quelle primitive si sono sensibilmente moltiplicate le indicazioni di operabilità. Gli è che la moderna terapia ha superato brillantemente il concetto di primitività della lesione o dell'alterazione funzionale splenica, quale indicazione tassativa di splenectomia, per raccogliere successi operatori, non di rado brillanti, anche in sindromi morbose, in cui il tumore splenico non rappresenta che una manifestazione, che un elemento, che un anello di una complessa catena di alterazioni anatomiche o funzionali, più o meno estese oltre i confini della milza ».

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE.

FIG. 1. — Milza del caso III; fiss. formalina, color. Mallory. Obb. 2; Oc. 3 Koristka; app. proiez. Edinger.
Nel follicolo appena accennato un aumento del connettivo periarterioso; nella polpa notevole iperplasia ed ipertrofia del tessuto di sostegno; seni numerosi ed in gran parte ristretti (iperplasia dei seni).

FIG. 2. — Id.; fiss. id.; color. Bielschowsky-Maresch. Ingr. come sopra.
Iperplasia ed ipertrofia del reticolo; sclerosi periarteriosa follicolare molto pronunciata.

FIG. 3. — Id.; fiss. id.; color. Mallory. Obb. 4; Oc. 3 Koristka.
Accentuata fibrosi periarteriosa follicolare.

FIG. 4. — Id.; fiss. Zenker; color. di Weigert per le fibre elastiche. Ingr. come nella fig. 3.
Fibrosi periarteriosa follicolare con ricco sviluppo di tessuto elastico. In questa figura, come nella precedente, la sclerosi risulta periferica rispetto al centro del follicolo.

Obb. 2, Oc. 3 Koristka · App. Edinger

Obb. 2, Oc. 3 Koristka - App. Edinger

Obb. 4, Oc. 3 Koristka - App. Edinger

Obb. 4, Oc. 3 Koristka App. Edinger

LETTERATURA.

ASCHOFF. Erg. d. inn. Med., Bd. 26. — ASCOLI V. D. A. f. kl. Med., Bd. 71. — BANTI. Fol. Haemat. Arch., Bd. X; Sperim., 1912. — BASTAI. Haemat., vol. III; Pol., Sez. med., 1925, 2. — BIFFIS. Rif. med., 1915, 1-4. — BITTORF. D. A. f. kl. Med., Bd. 111 e 135. — BONOME. Virch. Arch., Bd. 215. — BORRMANN. D. A. f. kl. Med., Bd. 59. — BOSCO. Riv. Osped., 1913, 3. — BUSINCO e FOLTZ. Pol., Sez. med., 1925. — CAPPELLI. Rel. Congr. med. e chir., 1924. — CATTORETTI. Sperim., 1913. — CAUCHOIS. *Splen. chron. d'orig. pyléthr.* Thèse de Paris, 1908. — CAVAZZANI. Pediatria, 1907, 6. — CECONI. Pol., Sez. med., 1919, e Annali di clin. med., 1920, 2-3. — CHIARI. Prag. med. Woch., 1902, 14; Strassb. med. Zeit., 1910. — DE JOSSELIN DE JONG. Ziegl. Beit., Bd. 69. — DÜRR. Ibid., Bd. 72. — EIKOFF. Mitt. a. d. Grenzg., Bd. 35. — EGIDI. Pol., Sez. med., 1909, 9. — EPPINGER. *Epatolien. Erkr.*, Springer, 1920. — FRAGA. Revue de méd., 1913. — FRÄNKEL. Münch. med. Woch., 1918, 20. — FRUGONI. Arch. patol. e clin. med., vol. III. — FURNO. Pol., Sez. med., 1922, 3. — GAMNA. Haemat., vol. IV. — GILBERT e LEREBOULLET. Fol. Haemat., Z. O., II, pag. 149. — GOEBEL. D. A. f. kl. Med., Bd. 146. — GRUBER. Ibid., Bd. 122. — HELLY, FRANK, LUBARSCH, SCHMINKE, STERNBERG. Verh. Deut. Path. Gesell., 1921. — ISAAC. Berl klin. Woch., 1912, 42. — KAZNELSON. Med. Klin., 1924, pag. 126. — KIRCHOWIC. Wien. kl. Woch., 1909, 3. — KLEEBLAIT. Münch. med. Woch., 1919, 45. — KLOPSTOCK. Virch. Arch., Bd. 187. — KRÜLL. Mitt. a. d. Grenzg., Bd. 28. — LEPEHNE. D. A. f. kl. Med., Bd. 143. — LOMMEL. Ibid., Bd. 109. — LOSSEN. Mitt. a. d. Grenzb., Bd. 13. — LOTSCH. Münch med. Woch., 1921, pag. 565. — LÖWENHARDT. Zeit. f. kl. Med., Bd. 97. — MARCHAND. Münch. med. Woch., 1903, II. — MARIN. Minerva Med., 1923, 20 e 21. — MATSUI. Ziegl. Beit., Bd. 60. — MAYO. Journ. of Am. med. Ass., vol. 77, I. — MENNET. Virch. Arch., Bd. 227. — MESSEDAGLIA. *Studi clin. sulla cir. epat.*, Padova, Drucker, 1908. — MICHELI. Arch. scien. med., 1909, 17 (Letteratura sul m. di B. prima del 1909); *Le splen. primit.*, Utet, 1910; Minerva med., 1923, 10 e 11; Relaz. Congr. med. e chir., 1924 (autoriassunto); Minerva med., 1925, I. — NÄGELI. Blutkrank., Leipzig, 1923. — NAUNYN. Verh. Deut. Path. Gesell., 1904; Mitt. a. d. Grenzg., Bd. 31. — NEUBERG. Zeit. f. kl. Med., Bd. 74. — OESTREICH. Virch. Arch., Bd. 142. — OETTINGER e MARIE. Rev. de méd., 1911, pag. 345. — ORSINI. Morgagni, Arch., 1918. — PANTALEONI. Giorn. di clin. med., 1922, II. — PARIS e GIROUX. Arch. malad. du coeur, 1910, II. — PENNATO. Rif. med., 1921, pag. 459. — PERUSSIA e VALLARDI. Münch. med. Woch., 1912, 27. — REINHARDT. Frankf. Zeit., Bd. 17. — ROCCAVILLA. Riv. ven. sc. med., 1915. — ROMAGNOLO. *Patog. dell'ittero*, Torino, Schioppo, 1923. — RUMMO. Rif. med., 1907, 30-39. — SCHIASSI. Riv. crit. clin. med., 1906, 20. — SCHMIDT. Münch. med. Woch., 1911, 12. — SENATOR. Berlin. kl. Woch., 1904, 46; Deut. Klin., Bd. III. — SENATOR e KRAUSE. Berl kl. Woch., 1911. 27. — SILVESTRINI. Rif. med., 1916, pag. 266. — SIMMONDS. Virch. Arch., Bd. 207. — SISTO. Pol., Sez. med., 1915. — TANSINI e MORRONE. Rif. med., 1913, 1-4. — TÜRK. Deut. med. Woch., 1914, 8. — UMBER. Münch. med. Woch., 1912, 27; Klin Woch., 1923, 13. — VANZETTI. *Tratt. anat. patol.* del Foà (in corso di pubbl.). — WEIL. Paris Méd., 1919. — WINKLER. Frank. Zeit., Bd. 17. — WOHLWILL. Virch. Arch.. Bd. 254. — ZACCARINI. Pol., Sez. prat., 1911, 19. — ZIEGLER K. Ergb. der Chirurg., Bd. 8.

II.

Istituto di anatomia patologica della R. Università di Roma
diretto dal prof. A. Dionisi

Tumore maligno da osteoblasti

(Osteoblastoma di Lubarsch)

per il dott. Francesco Bignami, assistente.

Col nome di *Adenoma Osteoblastomatosum* o *Osteoblastoma adenomatosum* descrisse Lubarsch un tumore del midollo osseo della tibia, grande quanto una noce, che all'esame microscopico presentava a prima vista l'aspetto di un epitelioma metastatico a cellule cilindriche. Si trovavano infatti, in uno stroma ricco di cellule fusate, numerose cavità rotonde o di forma irregolare, rivestite di epitelio di solito ad un solo strato, che avevano l'aspetto di formazioni glandolari. In alcuni tratti si trovavano anche cisti di varia grandezza contenenti liquido e sfere colloidali e epiteli rotondi, desquamati, rigonfi, alcune volte riuniti a formare anelli. A differenza però di quanto avviene nei cancri metastatici, nello stroma connettivale del tumore erano disseminate trabecole ossee di varia grandezza, quasi da tutti i lati rivestite da grossi osteoblasti, i quali somigliavano perfettamente alle cellule di rivestimento delle formazioni glandolari. Nelle trabecole ossee più grosse si trovavano anche lacune di Howship con osteoclasti, e qua e là anche osteoclasti liberi disseminati nello stroma.

Risulta dalla descrizione, secondo Lubarsch, che la struttura particolare del tumore è da riportare ad una proliferazione di osteoblasti, i quali da un lato formano trabecole ossee, dall'altro assumono le proprietà che, con Hansemann, Lubarsch ritiene caratteristiche delle cellule epiteliali, proprietà che risiedono più nei loro rapporti di posizione e di accrescimento che in determinate particolarità strutturali (la tendenza a rivestire superficii, senza interposizione di sostanza intercellulare, a formazione di gocciole e sfere colloidali, la desmofilia).

Lubarsch descrive il tumore suddetto in un lavoro sulla questione della metaplasia e lo considera come un esempio sicuro di trasformazione di cellule connettivali in epiteliali. Poichè gli osteoblasti (cellule connettivali), proliferando, hanno assunto tutte le proprietà che nel loro insieme (e non ognuna per sè) caratterizzano gli epiteli, è «chiaramente» dimostrata la metaplasia di cellule connettivali in epiteliali. Lubarsch aggiunge in oltre di aver osservato, studiando accuratamente alcuni sarcomi delle ossa, delle zone che avevano la struttura dell'adenoma osteoblastomatoso; ma molto rare, tanto da non poter

dare il nome al tumore. Lubarsch non dice se nel suo caso sia stata fatta l'autopsia completa.

Schlagenhaufer nel 1909 al XIII Congresso della Società tedesca di patologia, descrisse un tumore che invadeva quasi tutto l'omero destro, asportato chirurgicamente in seguito a frattura spontanea. La donna, che aveva 58 anni, morì l'anno seguente all'operazione in stato cachettico; non fu fatta autopsia. Herxheimer, osservando i preparati microscopici, mise in evidenza l'analogia di struttura fra il caso di Schlagenhaufer e quello descritto da Lubarsch come adenoma osteoblastomatoso; e aggiunse di avere egli stesso osservato un caso simile però non pubblicato.

Un altro caso di osteoblastoma descrisse Hansemann nel 1910; si trattava di un tumore del coccige, incapsulato, grande quanto una piccola pera, asportato facilmente per via smussa. Il paziente morì dopo un certo tempo cachettico; anche di questo caso manca l'autopsia. Istologicamente il tumore di Hansemann presentava le stesse caratteristiche di quelle descritte da Lubarsch: in alcuni tratti erano però evidenti formazioni cistiche, e, nelle cisti, papille il cui stroma era formato non da connettivo e da vasi, ma da trabecole ossee o osteoidi. Hansemann aggiunge, alla denominazione di osteoblastoma quella di maligno giustificata dall'accrescimento distruttivo del tumore e dalla cachessia.

Riassumendo perciò con i casi su descritti si costituisce un nuovo gruppo di tumori dell'osso caratterizzato: 1) da una speciale struttura che si manifesta con neoformazioni spesso cistiche di connettivo rivestite da cellule del tipo degli osteoblasti e che arrivano a tal grado di maturità da produrre anche tessuto osteoide; 2) dallo sviluppo infiltrativo con distruzione dell'osso invaso e dei tessuti vicini; 3) dalle proprietà cachetizzanti.

Durante il periodo del mio servizio al I Padiglione chirurgico dell'Ospedale Umberto I ebbi occasione di osservare un caso che credo utile di render noto sia per la rarità di tale forma morbosa che per alcune particolarità strutturali del tumore che costituiscono argomenti di conferma all'interpretazione data da Lubarsch della natura osteoblastica del parenchima della neoformazione.

Si trattava di un uomo di circa cinquanta anni, da Giulianova. Nulla di notevole nella anamnesi famigliare e remota. Da qualche mese soffriva di dolori alla mano sinistra, continui o quasi, con esacerbazioni accessuali; contemporaneamente la mano si andava tumefacendo e arrossando. I dolori furono dapprima considerati come attacchi gottosi. Venuto a Roma nel dicembre 1924 presentava: Individuo di costituzione robusta. Negativo l'esame degli organi interni e del collo. Il dorso della mano sinistra si presenta notevolmente tumefatto, la cute arrossata dà l'aspetto di una flogosi acuta. Il massimo della tumefazione corrisponde al 2° metacarpo; la consistenza è piuttosto dura, in alcune zone sembra fluttuante. Si segue, procedendo dall'articolazione metacarpo falangea, il 2° metacarpo spostato dorsalmente dalla tumefazione, assottigliarsi e perdersi nel mezzo circa della tumefazione stessa. Non si palpano gangli linfatici nè all'epitroclea nè all'ascella. La radiografia dimostra la scomparsa completa della metà prossimale del 2° metacarpo, senza nessuna rea-

zione dell'osso rimasto (fig. 1). Una puntura esplorativa dà esito a scarso sangue liquido. La radiografia del torace è negativa. In base ai dati suddetti e specialmente al reperto radiografico, fu fatta diagnosi di sarcoma del 2° metacarpo e decisa l'amputazione che fu eseguita al terzo inferiore dell'avambraccio e narcosi eterea dal prof. Puccinelli il 15 dicembre 1924. Decorso postoperatorio fu regolare. Ritornato a Giulianova l'infermo morì nel febbraio 1925; da informazioni fornite dal medico curante, risulta che egli morì in stato di cachessia con un grosso tumore metastatico della spalla che gli cagionava fortissime sofferenze.

Fig. 1. — Radiografia delle alterazioni ossee nella sede del tumore.

Il tumore interessa la regione del 2° metacarpo tanto nella porzione dorsale che nella porzione volare, e fa prominenza nella porzione volare presso a poco come nella dorsale in modo che la grandezza corrisponde al diametro di circa 4 cent. Procedendo dalla porzione dorsale verso la volare si nota che il tumore avvolge il metacarpo invaso e si estende specialmente verso la porzione palmare, in modo che il resto del metacarpo rimane compreso nel tumore e spostato verso la superficie dorsale della massa di esso invadente l'osso e i tessuti molli. Il tumore è incapsulato completamente da questi e presenta alla sezione un aspetto compatto grigio biancastro nel quale spiccano focolai emorragici scarsi e zone grigio-cretacee apparentemente necrotiche. La massa si presenta di un certo grado di mollezza ed è elastica. In alcuni tratti specie al disotto della capsula nella superficie dorsale il tumore presenta grossi focolai emorragici. È distrutta e sostituita completamente dal tumore la metà prossimale del 2° metacarpo.

L'esame microscopico dimostra nel connettivo fibroso costituente la capsula del tumore numerosissimi vasi arteriosi e venosi amplii e a parete spessa, e con intima proliferata, e fini vasi sia del tipo muscolare che del tipo capillare che solcano il connettivo più o meno ricco di elementi cellulari. Mentre le arterie presentano ispessimento dell'intima, le vene non presentano alcuna alterazione. Negli strati più profondi del connettivo fibroso si trovano frequentemente zone pigmentate da pregresse emorragie.

Nella zona più ricca di vasi si osservano aggruppamenti di cellule, scarsi, che hanno il carattere delle formazioni blastomatose che si rinvengono nella compagine dell'osso e in luogo dell'osso distrutto. Esse sono costituite da nastri di cellule con nucleo intensamente colorato e citoplasma vacuolizzato. Tali nastri talvolta sono disposti in modo da costituire formazioni tubulari (fig. 2).

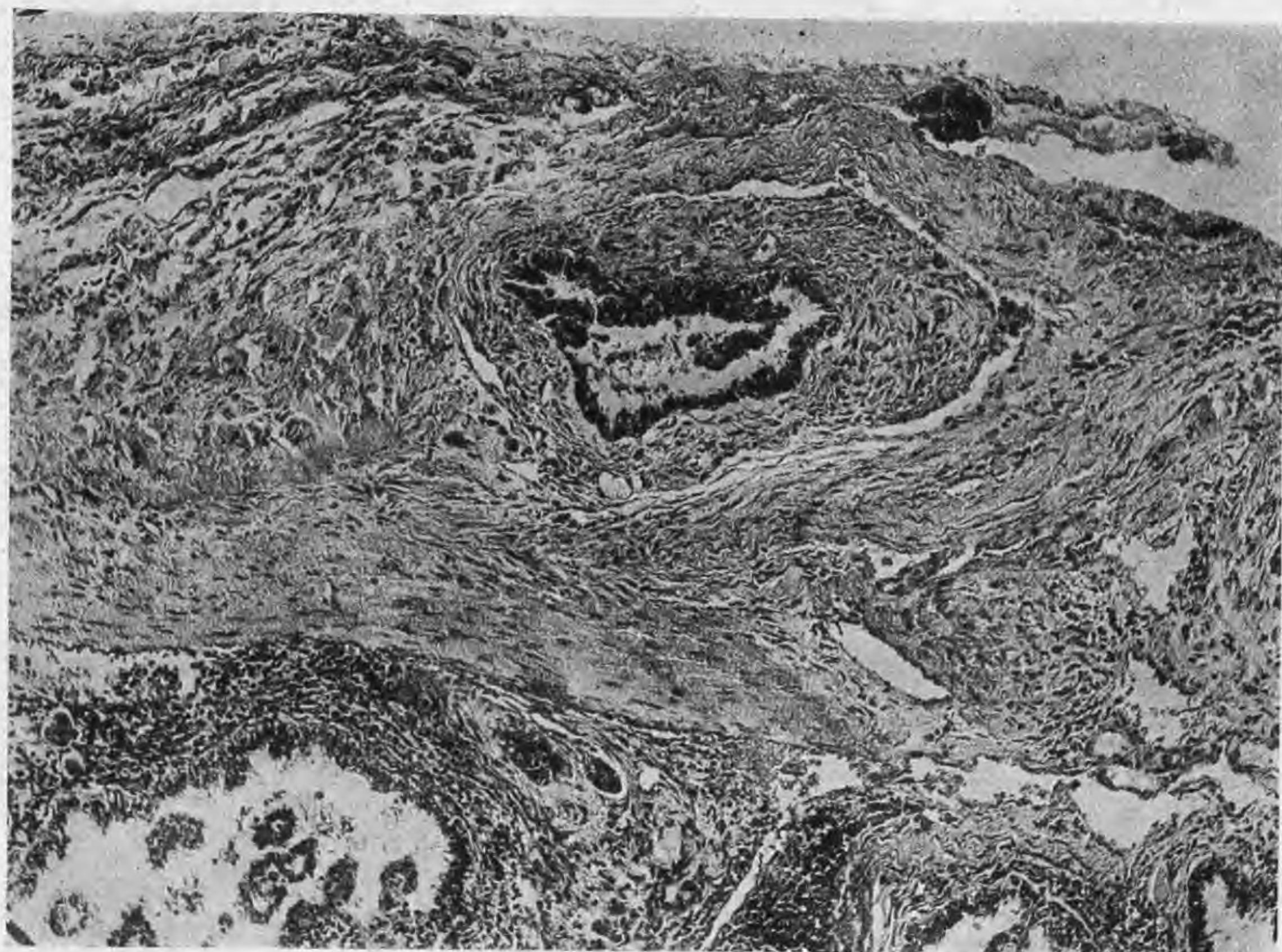



Fig. 2. — Formazione blastomatosa nella capsula connettivale fibrosa avvolgente la neoformazione.

Le cellule hanno anche carattere poligonale. Tali formazioni a nastri e tubulari si rinvengono anche negli strati più superficiali del connettivo al di sopra dei vasi. Ciò che richiama l'attenzione è che le formazioni tubulari nella compagine del connettivo pare che abbiano una parete connettivale assolutamente diversa per disposizione e qualità di elementi. Si ha l'impressione come se gli elementi di apparenze epiteliali che tappezzano la cavità, rappresentino il centro di formazione degli elementi fibrosi che li circondano. Infatti gli elementi che limitano il lume non poggiano su di una speciale membrana anista, ma si continuano con elementi a nucleo allungato del tipo fibroblastico, di varia grandezza che probabilmente corrisponde a varie maturità degli elementi stessi. L'irregolarità della cavità dipende verosimilmente dai processi degenerativi che si svolgono negli elementi di apparenza epiteliale, e che costituiscono con ogni probabilità una massa compatta la quale subisce secondariamente de-

Fig. 3. — Cisti papillifere componenti il tumore.

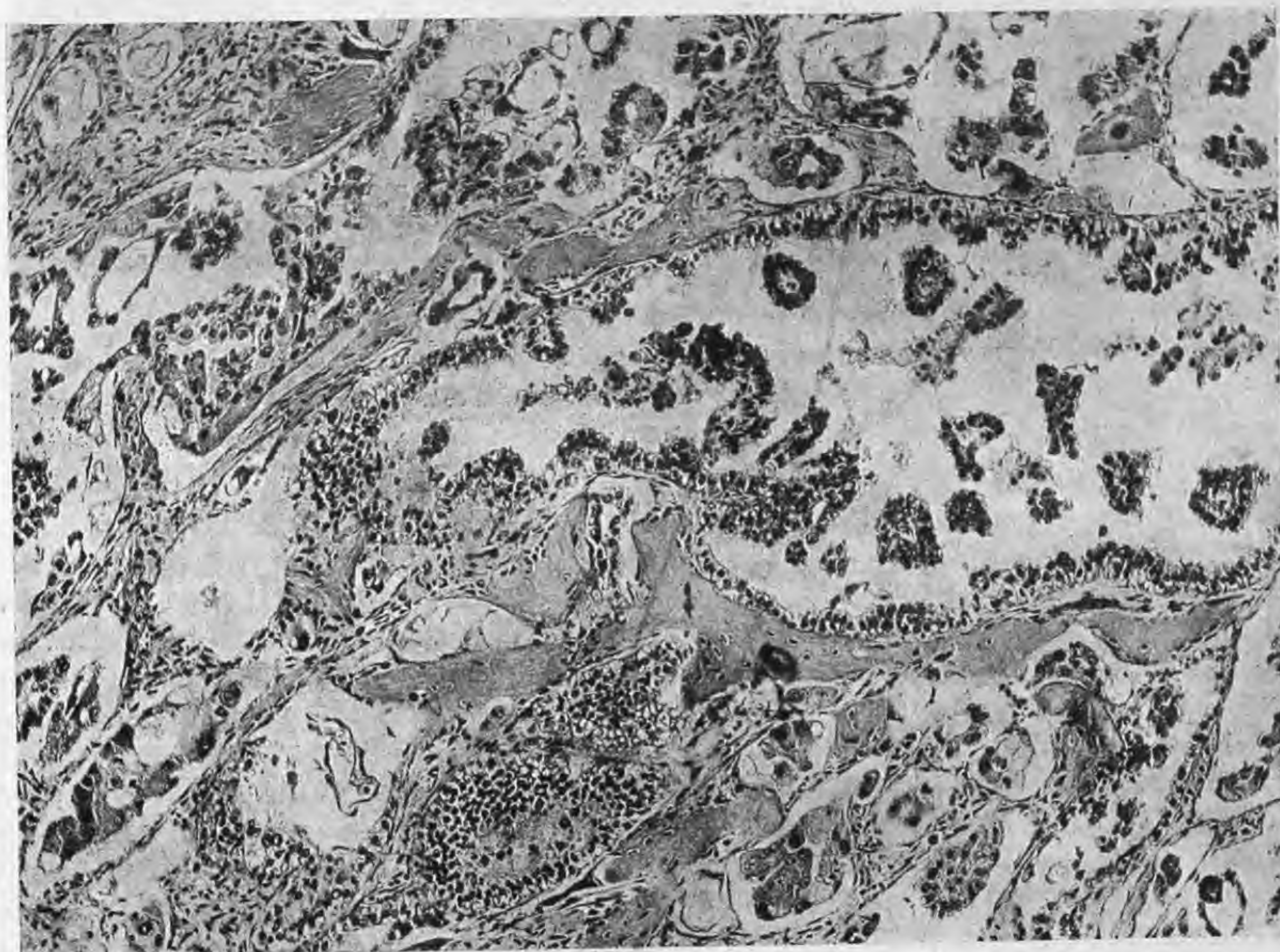



Fig. 4. — Parete delle cisti con tessuto osteoide

generazione centrale. Tali cavità si trovano variamente distribuite nel tessuto fibroso.

Procedendo verso la compagine del tumore, si rinvengono numerosissime cisti papillifere (fig. 3) di varia dimensione e di varia forma. L'insieme del tumore somiglia ad un cistoadenoma papillifero della mammella; ma si differenzia subito nettamente per una serie di caratteristiche, quale la presenza di tessuto osseo del tipo osteoide interposto alle formazioni cistiche, e contenuto anche nello stroma delle papille emananti dalle pareti cistiche.

Le cisti si distinguono in vari tipi:

1) Grosse formazioni dalla cui parete si approfondano formazioni papillari semplici o ramificate con uno stroma connettivale fibroso ed un rivestimento di elementi simili ad epiteli. Le formazioni papillari appaiono nella sezione talora tagliate trasversalmente, e talora allo stroma fibroso di esse ci

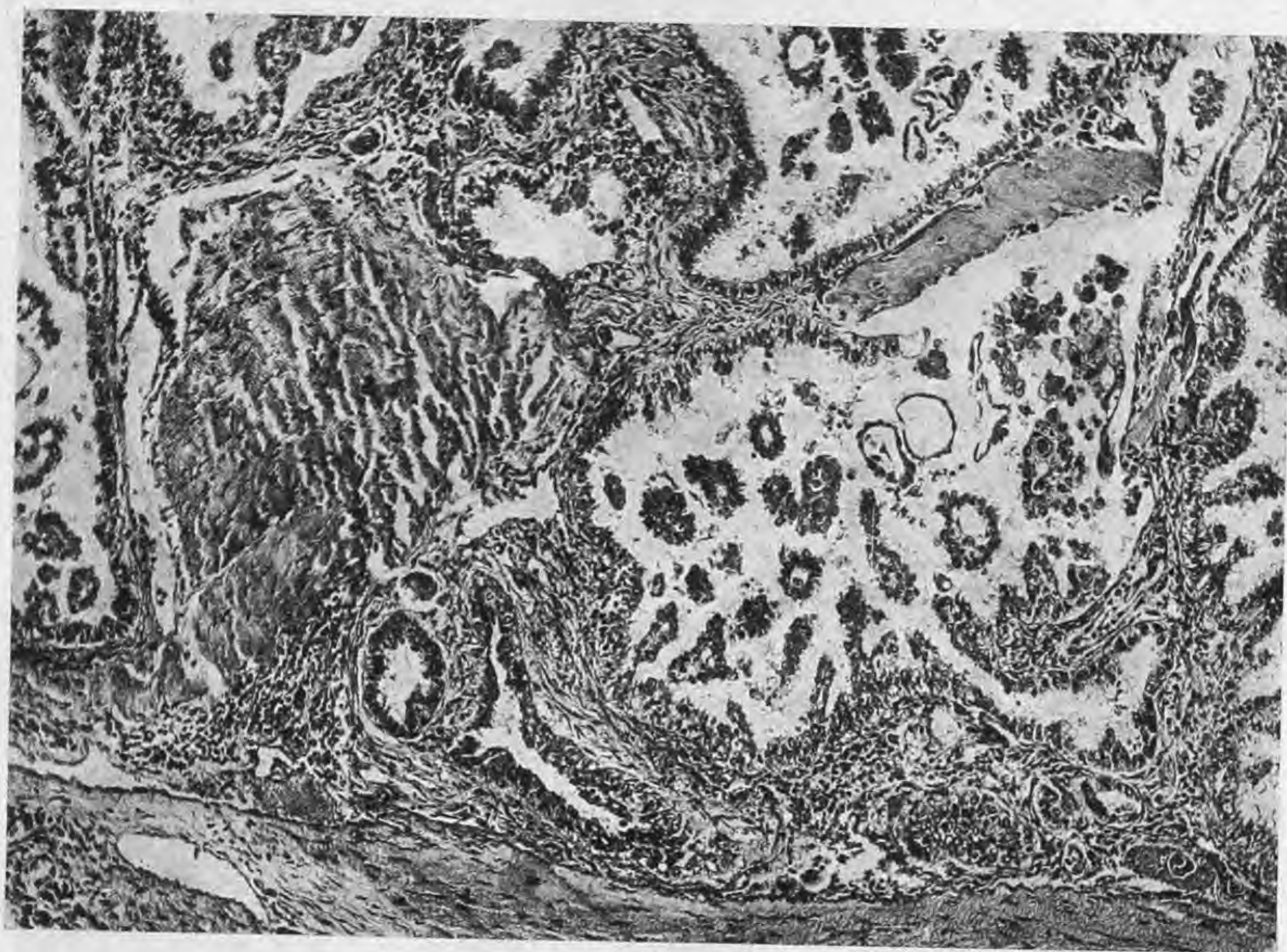



Fig. 5. — Piccola parte della parete cistica con tessuto osteoide.

sostituiscono lamelle ossee unite in trabecole osteoidi con osteociti bene evidenti nelle cavità ossee (fig. 4).

2) Cisti con formazioni papillari quasi uniformi e in parte necrotiche.

3) Formazioni cistiche con pareti di tessuti osteoide irregolare; nelle insenature del tessuto osteoide si osservano gli elementi di aspetto epiteliale (fig. 5).

Alla parete delle cisti si trovano talvolta addossati enormi osteoclasti con numerosi nuclei di varia grandezza nel citoplasma. Alcuni di questi elementi sono situati in lacune di Howship in vicinanza di tessuto osteoide.

Oltre alle formazioni cistiche si rinvengono anche formazioni alveolari senza rivestimento epiteliale le quali hanno un caratteristico contenuto rappresentato da grosse cellule poligonali fuse in sincizio talvolta con atrofia o scomparsa del nucleo e citoplasma vacuolare. Tali alveoli si rinvengono spesso nello stroma connettivale costituente la parete delle cisti. Nel tumore esistono anche dei tratti nei quali allo stroma osteoblastico serve di sostegno diretto tessuto osteoide disposto a rete, e che presenta talvolta trasformazione più o

Fig. 6. — Tessuto osteoide in via di calcificazione: alveoli con rivestimento osteoblastico.

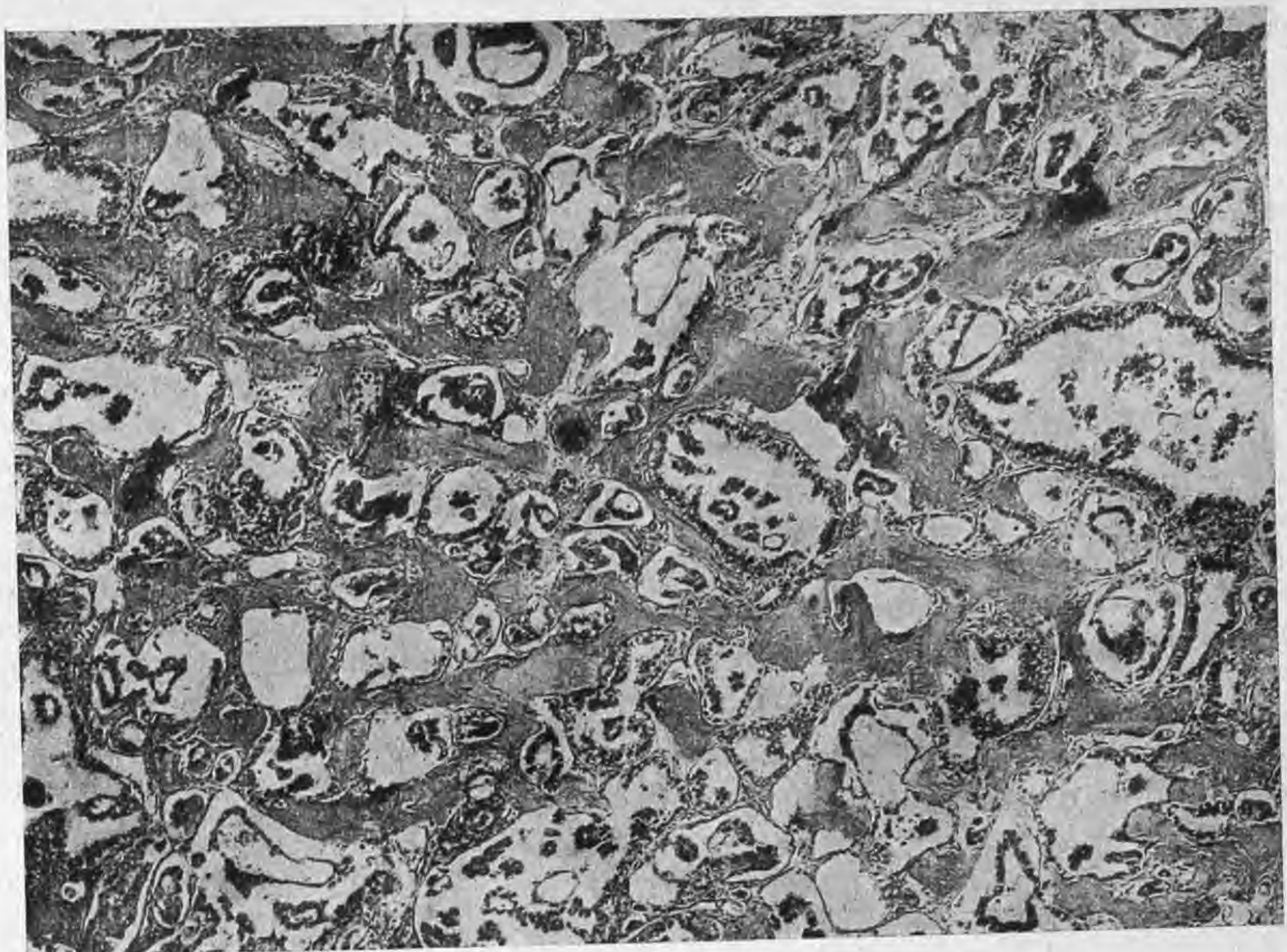



Fig. 7. — Aspetto del tumore a piccolo ingrandimento.

meno completa in lamelle ossee calcificate (fig. 6). Nell'interno delle cavità circoscritte da osteoblasti si rinvengono spesso anche elementi midollari (cellule mononucleate, leucociti polinucleati, globuli rossi).

Nello stroma decorrono amplissimi capillari sanguigni e piccole vene e arterie. Gli elementi dello stroma sono rappresentati da fibroblasti, clasmatociti alcuni dei quali pigmentati (pigmento ematico) — e da grossi mononucleati rotondi alcuni dei quali con carattere plasmacellulare.

Processi degenerativi negli osteoblasti si riscontrano frequentemente sia nelle formazioni cistiche che in quelle alveolari. Le alterazioni colpiscono prevalentemente il nucleo (processi necrotici) e con minore frequenza il citoplasma nel quale si osserva rigonfiamento idropico, vacuolizzazione e degenerazione grassa (preparati colorati col Sudan III).

In alcuni tratti si ha l'impressione come se nell'interno dei tubuli formati dagli osteoblasti si accumulino delle formazioni colloidee rotondeggianti. Una caratteristica alterazione degli osteoblasti è la formazione in essi di corpuscoli uniformi, tingibili con l'eosina, di varia grandezza, sparsi nel protoclasma; il nucleo, pur presentando ancora la membrana nucleare, dimostra scarsissimi corpiccioli di cromatina. Non si osservano figure di cariocinesi.

Preparati fatti in zone varie del tumore e specialmente in quelle corrispondenti alla superficie volare, distante dall'osso di circa cent. 4, dimostrano la stessa struttura cistica papillare rinvenuta nelle parti del tumore sostituenti l'osso. Trabecole osteoidi di varia grandezza ed estensione si rinvengono nel tumore — frequentemente addossate alla parete cistica. Si rinvengono anche alveoli occupati da cellule fuse in masse sinciziali, con nuclei nei quali è ben distinta la porzione cromatica dalla acromatica, rotondeggianti e grosse cellule poligonali a limiti indistinti. Fra le masse sinciziali si osservano in alcuni tratti accumuli nucleolari, disposti a rosette, numerosi, inclusi in una membrana nucleare comune. Nello stroma delle papille spiccano formazioni calcaree senza formazione di tessuto osteoide. La capsula è costituita, nella superficie volare, dai tessuti preesistenti compressi e ridotti; si rinvengono infatti residui di fasci muscolari e di connettivo fibroso, e quello che più interessa processi endoarteritici perfettamente simili a quelli già descritti (fig. 7).

Dalla descrizione estesa, risulta evidente l'analogia di struttura tra il caso su riferito e quello descritto da Lubarsch col nome di osteoblastoma: denominazione accettata senza riserve da Schlagenhaufer, Herxheimer, Hansemann per tumori di struttura simile. Sono solamente quattro, che io sappia, i casi di tumore descritti con tal nome; ciò non esclude la possibilità che tumori di tale struttura siano stati descritti con altri nomi e interpretati in modo diverso; come endoteliomi, periteliomi, sarcomi alveolari, ipernefromi. Per dare un esempio della difficoltà che offre la classificazione e l'interpretazione di questi tumori, basterà ricordare la discussione avvenuta alla Società Berlinese di Medicina Interna il 12 febbraio 1908 quando Martens presentò un tumore del femore come sarcoma alveolare: Israel considerò lo stesso tumore come la metastasi di un ipernefroma, Pick come uno di quei tumori simili a ipernefromi descritti come primitivi delle ossa o dei muscoli, Hansemann come un endotelioma primitivo. Lo stesso Schlagenhaufer presentò il suo caso come un endotelioma primitivo e solo dopo aver conosciuto il lavoro di Lubarsch riconobbe la giustezza dell'ipotesi che riporta la particolare struttura del tumore alla proliferazione degli osteoblasti. È la difficoltà di spiegare l'istogenesi di tumori delle ossa di struttura epiteliomatosa quando nel resto dell'or-

ganismo non sono riconoscibili tumori epiteliali, che spiega il successo dell'ipotesi e della denominazione di Lubarsch; è da notare però che alcuni autori (ad esempio Dietrich) considerano sempre (quando manca l'autopsia) tali tumori come secondarii, e ricordano casi nei quali le metastasi ossee sono comparse anche molti mesi prima che si manifestasse il tumore primitivo.

Ma l'ipotesi di Lubarsch è assai seducente; osservando i preparati è molto frequente vedere immagini che persuadono a pensare che gli elementi che rivestono le trabecole ossee, avendo tutti i caratteri morfologici e di posizione degli osteoblasti, sono gli stessi che formano la parete dei tubuli, delle cisti, delle formazioni papillifere e riempiono in ammassi più o meno abbondanti gli alveoli dello stroma connettivale. Si vedono in alcuni tratti gli stessi elementi tappezzare da un lato le trabecole ossee o osteoidi e costituire dall'altro la parete della formazione adenomatosa.

Le trabecole ossee e osteoidi sono forse in parte residuo dell'osso sede del tumore che lo invade e distrugge: ma in gran parte sono certamente neoformate, come lo dimostra, oltre che i caratteri istologici, la diffusione omogenea nella massa del tumore delle trabecole stesse, che si trovano con gli stessi caratteri anche nelle parti più lontane dall'osso stesso.

Il tumore da me descritto differisce per i suoi caratteri istologici da quello di Lubarsch principalmente per la presenza di formazioni cistiche papillifere; e somiglia in questo all'osteoblastoma descritto da Hansemann. Naturalmente la formazione di cisti si deve considerare come un fenomeno secondario quale si può verificare in molti tumori.

Altre particolarità istologiche da mettere in rilievo sono:

La presenza di accumuli di elementi di midollo osseo.

La formazione di numerosi alveoli ripieni di cellule di tumore, le quali presentano non di rado alterazioni degenerative e spesso sono riunite in ammassi sinciziali.

La presenza di accumuli di calce in focolai che non hanno alcun rapporto con le trabecole ossee, probabilmente dovuta alla degenerazione calcarea degli osteoblasti stessi (degenerazione calcarea quale si può osservare negli elementi di molti tumori).

Da notare anche la mancanza di qualsiasi rapporto tra gli elementi neoplastici e i vasi sanguigni, a differenza di quanto avviene nelle formazioni di tumore metastatiche.

Per quanto riguarda il decorso il mio caso è da porsi fra gli osteoblastomi maligni; benchè incapsulato, non invadente i tessuti circostanti il tumore distrugge l'osso, si è riprodotto, ed ha provocato la morte per cachessia; allo stesso modo si è comportato il tumore del coccige descritto da Hansemann. Il tumore di Schlagenhaufer invadeva tutto l'omero e anche i tessuti circostanti. Mancano notizie del caso di Herxheimer che non è stato pubblicato. Lubarsch si limita alla descrizione di un piccolo tumore della tibia senza accennare al resto dell'autopsia.

È da osservare che la denominazione di Lubarsch di osteoblastoma può portare a confusione, poichè si potrebbe considerare come indice della natura neoplastica non solo la terminazione in oma, ma tutto « blastoma », e allora la parola nell'insieme verrebbe a significare tumore dell'osso e null'altro. Si potrebbe parlare di osteoblastoblastoma se l'orecchio non ne rimanesse offeso; o più semplicemente di tumore da osteoblasti.

BIBLIOGRAFIA.

LUBARSCH. Arbeit. a. d. Path. Anat. Abt. d. König. Hyg. Inst. zu Posen. Wiesbaden, Bergmann, 1901.
SCHLAGENHAUFER. Verh. d. D. Path. Ges., 13 Tag. 1909.
HERXHEIMER. Ibid.
HANSEMANN. Zeit. f. Krebsforschung, VIII, 1910.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI SASSARI
Direttore: Prof. C. LOTTI

Neoplasmi e contenuto di potassio nel siero. (1)

Dott. PIETRO OTTONELLO, assistente.

Il grande capitolo della patologia che riguarda i neoplasmi in genere, e specialmente i tumori maligni, ha appassionato in ogni epoca gli studiosi; ma solo in questi ultimi tempi le ricerche si sono fatte più profonde e più affannose perchè ora, più che per il passato, i tumori sono considerati un grave pericolo sociale.

Numerose sono le teorie messe in campo per spiegare la patogenesi e l'eziologia dei tumori, e svariate reazioni specialmente sierologiche, furono proposte per attribuire all'aumento o alla diminuzione di questa o quella sostanza, al modo speciale di reagire del siero di fronte a particolari composti, la causa o l'effetto dello sviluppo del tumore nell'organismo.

Dato che i tumori non sono altro che elementi atipici, costituiti però dello stesso protoplasma e delle stesse sostanze di cui sono costituiti i tessuti da cui si originano, a me sembra giusto che per spiegare la patogenesi dei tumori sia necessario più che altro studiare la composizione dell'organismo stesso e rendere responsabili dello sviluppo del tumore le sostanze stesse che costituiscono i tessuti, alterate nei loro reciproci rapporti o nella loro normale composi-

(1) Comunicazione fatta al XXXI Congresso della Società italiana di Medicina Interna. Roma, 26-29 ottobre 1925.

zione sia da uno stato costituzionale ereditario, sia da influenze esterne fisi che, chimiche o parassitarie.

Partendo da queste considerazioni e dai risultati di alcuni AA. mi è sem brato interessante occuparmi del comportamento del K nel siero di sangue.

Secondo la teoria di Perrin (1) le vibrazioni luminose provocano le rotture di valenze caratteristiche delle reazioni chimiche. Ogni reazione chimica è accordata a una luce di frequenza determinata.

Perrin estende la sua teoria sia alle dislocazioni più superficiali, come le dissoluzioni, sia a quelle molto più profonde che si accompagnano a rottura dei nuclei atomici, le quali costituiscono la radio-attività. La frequenza della radiazione eccitatrice deve essere tanto più grande quanto più è coerente la sostanza da dislocare.

Perrin, per spiegare le trasformazioni radio-attive, è portato a supporre l'esistenza di raggi ultra-X, molto più potenti dei raggi X, i quali, emanati dalle regioni profonde della terra e abbastanza penetranti da attraversare la crosta terrestre, provocherebbero, colpendo i corpi radio-attivi, la dislocazione dei loro atomi.

Magrou (2) basandosi su questa teoria, suppone che le dislocazioni dei centrosomi e della cromatina che portano alla divisione cariocinetica delle cellule, siano provocate da radiazioni luminose o ultra-luminose.

Infatti, poichè secondo Bohn (3) gli esseri viventi devono considerarsi come sistemi vibranti e polarizzati, la cariocinesi, sotto questo punto di vista, non rappresenterebbe altro che un fenomeno vibratorio con i suoi due nodi coincidenti con i centrosomi ed il suo ventre corrispondente alla zona di dislocazione della cromatina. Premesso ciò, si può supporre che la cellula si comporti come un risuonatore che entra in vibrazione e quindi in cariocinesi, sotto l'influenza di una radiazione di frequenza determinata. Infatti, sottoponendo un tessuto ad una irradiazione intensa e di frequenza molto elevata come i raggi γ del radium, si verifica una prodigiosa moltiplicazione delle cariocinesi.

Per esempio, nei cancri dell'utero, esaminati poco dopo l'irradiazione col radium, Lacassagne e Monod (4), osservarono innumerevoli cariocinesi; in seguito tale processo cariocinetico si arresta e le cellule vanno incontro alla distruzione, alla quale segue il riassorbimento e quindi la scomparsa del tumore.

In tali casi le cellule si dislocano ma non si ricostruiscono; ma può darsi che la proliferazione così iniziata abbia invece tendenza a continuare e così, anzichè la distruzione del tumore, l'irradiazione ne avrà attivato lo sviluppo. È degno di nota il fatto che in questi due casi, in apparenza opposti, il processo iniziale, cioè la dislocazione cellulare o cariocinesi, sia lo stesso. L'irradiazione quindi è capace tanto di distruggere un neoplasma, quanto di provocarne lo sviluppo; infatti sono noti numerosi casi di cancro provocati dall'azione del radium e dei raggi X. Le ricerche di Zwaardemaker (5) hanno dimostrato che il potassio, elemento che non manca mai nei tessuti animali e vegetali, esercita la sua influenza sull'organismo a causa della sua radioatti-

vità. Esso emana raggi β di grande velocità e di alto potere di penetrazione. Si può affermare (Stoklasa) (6) che nell'organismo umano esistono circa 30 grammi di potassio che emanano in un secondo 13.800 particelle β cioè in 24 h. 1.194 milioni di tali particelle. È noto che il potassio fa parte essenziale del liquido di Ringer e che il cuore isolato di rana, nutrito con tale liquido privo di potassio, si arresta in diastole. Zwaardemaker ha sostituito nel liquido di Ringer il potassio con un elemento radioattivo qualunque (uranio, torio, radium) ed ha osservato che le contrazioni del cuore isolato di rana, cessate per l'assenza di potassio nella soluzione nutritiva, riprendono con l'aggiunta del nuovo elemento radioattivo, a condizione però che la dose sia radio-equivalente, cioè tale che l'irradiazione del nuovo elemento sia uguale per dose a quella del potassio che si trova in determinate proporzioni nel liquido di Ringer. Una quantità troppo piccola non ha effetto, una quantità troppo grande è nociva.

È inoltre notevole il fatto che secondo Zwaardemaker, tanto elementi con emissione di raggi α (uranio, emanazioni di radio), quanto elementi (potassio) con emissione di raggi β possono, separatamente, sostituire il potassio nella soluzione di Ringer; ma la presenza contemporanea di elementi a raggi α ed elementi a raggi β porta invece ad elisione di effetti. In altri termini, esiste un antagonismo radio-attivo tra raggi α e raggi β.

Nègre (7) e più recentemente Troisier e Wolf (8) hanno dimostrato che i sali di potassio favoriscono l'accrescimento degli innesti cancerosi. Kahn (9) trovò il potassio aumentato nel tessuto di tumori a rapido accrescimento. Stoklasa (l. c.) afferma che i raggi β del potassio producono il rapido accrescimento delle cellule nei tumori inoperabili, e ammette che i raggi β sono l'eccitante specifico della divisione cellulare.

Magrou formula quindi la seguente ipotesi: sotto l'influenza di una irradiazione corpuscolare di frequenza molto elevata, emessa dal potassio, le cellule entrano in vibrazione, cioè in cariocinesi, dato che esse siano sensibili a questa irradiazione, cioè accordate alla frequenza che la caratterizza. Allo stato normale tale stimolo produce le cariocinesi necessarie all'accrescimento ed alla rigenerazione dei tessuti; ma se per una ragione qualunque l'equilibrio è rotto, se l'intensità dell'irradiazione eccitatrice s'accresce, il numero delle cariocinesi si accrescerà anche esso e si formerà un tumore.

Basandomi su queste considerazioni e per consiglio del prof. Lotti, ho voluto appunto determinare il contenuto di potassio nel siero di sangue di individui portatori di tumori e di pazienti affetti da svariate forme morbose, ma sicuramente immuni da tumori.

Ho usato il metodo Kramer e Tisdall (10) che ho ritenuto il migliore per semplicità di procedimento e per esattezza di risultati, e che trovo opportuno riportare.

Reagenti necessari:

1) Reagente al nitrito di cobalto: soluz. A.: gr. 25 di cristalli di nitrito di cobalto si diluiscono in cc. 50 di acqua dist. e vi si aggiungono cc. 12,5 di acido acetico glaciale; soluz. B: gr. 120 di nitrito di sodio si sciolgono in gr. 180 di acqua. Cent. cubici 210 della soluz. B vengono aggiunti a tutta la soluz. A. Si fa gorgogliare aria attraverso questa soluzione sino alla scomparsa dei vapori bruni che si producono. La soluzione così preparata dev'essere usata fredda e si deve filtrare prima dell'uso; essa dura circa un mese.

2) Soluzione di permanganato di potassio N/ 50.

3) Acido solforico (cc. 20 di H_2SO_4 concentrato su cc. 80 di acqua).

4) Soluzione di ossalato N/ 100. Essa si prepara diluendo la soluzione N/ 10 di ossalato di sodio che si ottiene sciogliendo gr. 6,7 di ossalato di sodio di Sörensen in gr. 1000 di acqua con l'aggiunta di cc. 5 di H_2SO_4 concentrato.

In una provetta da centrifuga a cc. uno del siero in esame si aggiungono cc. 2 di reagente al nitrato di cobalto. Dopo 45 minuti si aggiungono cc. 2 di acqua e si centrifuga per mezz'ora. Il liquido sovrastante viene allontanato con una pipetta fino ad alcuni decimi di centimetro; si aggiungono cautamente cc. 5 di acqua che si mescola al resto del liquido bruno; senza agitare la provetta si centrifuga nuovamente. Tale operazione va ripetuta finchè il liquido sovrastante è completamente incolore (almeno tre volte). Dopo aspirazione dell'ultima acqua di lavaggio si aggiungono cc. 2 di soluzione di permanganato potassico e cc. uno di soluz. di H_2SO_4. Il precipitato si agita con una piccola bacchetta di vetro ed il tubo da centrifuga si immerge per un minuto e mezzo in un bagno-maria finchè il tono di colore della soluzione, che s'attenua con l'immersione nel bagno caldo, rimane stabile. Se il liquido si scolora completamente, si aggiunge un'altra volta una determinata quantità di soluz. di permanganato. Ora si aggiungono cc. 2 di soluz. di ossalato o una quantità maggiore esattamente misurata, finchè si ottiene una completa scolorazione, poi si titola con la soluz. di permanganato da una microburetta fino a colorazione rossa.

Si moltiplica la differenza tra il doppio dei cc. di permanganato adoperati in complesso ed il numero dei cc. di ossalato per 7,1 e così si ottiene il numero dei milligrammi di potassio contenuti in 100 cc. di siero.

I risultati delle mie determinazioni si possono riassumere nella seguente tabella:

1)	Uomo adulto normale (anni 20), contadino	milligr	19,88 %
2)	» » » » 35, contadino	»	20,59 %
3)	» » » » 30, impiegato	»	22,72 %
4)	» » » » 50, impiegato	»	34,08 %
5)	» » » » 40, bidello	»	31,3 %
6)	» » » » 24, studente	»	28,5 %
7)	» » » » 32, chauffeur	»	24 %
8)	Gravida normale 7º mese, primipara	»	36,92 %
9)	» » 8º » »	»	41,18 %
10)	» » 8º » »	»	42,06 %
11)	» » 9º » »	»	42,6 %
12)	» » 9º » secondipara	»	38,34 %
13)	» » 7º » primipara	»	35,5 %
14)	» » 9º » secondipara	»	34,08 %
15)	» » 9º » pluripara	»	34,7 %
16)	» » 9º » pluripara	»	36,92 %
17)	Sifilide cerebro spinale, anni 60	»	63,9 %
18)	Apicite tubercolare destra, anni 23	»	26,27 %
19)	Emiplegia da emorragia cerebrale, anni 53	»	31,24 %

20) Insufficienza mitralica, anni 38 . . . . m g. 34,08 %
21) Malaria cronica e splenomegalia, anni 52 . . . . » 32,66 %
22) Malaria cronica, anni 41 . . . . » 24,14 %
23) Nefrite e tabe superiore, anni 68 . . . . » 34,08 %
24) Nefrite cronica con edemi, anni 55 . . . . . . » 49,70 %
25) Spirochetosi ittero-emorragica, anni 30 . . . . . » 31,24 %
26) Reumatismo articolare acuto, anni 26 . . . . . » 35,50 %
27) Cirrosi epatica atrofica, anni 55 . . . . » 36,92 %
28) Insufficienza aortica, anni 42 . . . . » 35,50 %
29) Morbo di Basedow, anni 33 . . . . » 35,50 %
30) Doppio vizio mitralico, anni 21 . . . . » 42,60 %
31) Sifilide cerebro-spinale, anni 58 . . . . » 52,54 %
32) Ipertensione, anni 50 . . . . » 45,44 %
33) Febbre di Malta, anni 30 . . . . » 52,54 %
34) Insufficienza mitralica, anni 26 . . . . » 49,70 %
35) Cancro del piloro, anni 62 . . . . » 42,60 %
36) Cancro del piloro con cachessia, anni 66 . . . . » 73,80 %
37) Carcinoma gastrico con metastasi al fegato, anni 58 . » 62,48 %
38) Cancro della piccola curvatura, anni 52 . . . . . » 40,5 %
39) Epitelioma della faccia, anni 68 . . . . » 85,2 %
40) Epitelioma limbo corneale o. s., anni 60 . . . . » 60,32 %

Il contenuto di potassio oscilla normalmente entro larghi limiti. Kramer e Tisdall trovarono valori normali oscillanti tra mgr. 18,2 e 70 %; Dresel e Katz (11) ottennero come valore minimo normale mgr. 22,7 % e come massimo 38,8 %.

Nei casi da me studiati ho trovato come valore minimo normale mgr. 19,88 % e come massimo mgr. 34,08 %.

Tale oscillazione del contenuto di potassio nel siero è dovuta, secondo Dresel e Katz, allo stato del sistema nervoso vegetativo; infatti essi trovarono il valore minimo di mgr. 22,7 % in un vagotonico pronunziato, mentre il valore più alto si ebbe in un simpaticotonico.

Kramer e Tisdall ottennero i valori minimi di potassio nei giovinetti e nei piccoli bambini normali, i valori più alti negli adulti. Anche questi reperti contribuiscono a dimostrare le strette relazioni tra elettroliti e sistema nervoso vegetativo, dato che in generale nei bambini prevale lo stato vagale, mentre negli adulti prevale lo stato simpatico.

Con l'iniezione di adrenalina Dresel e Katz ottennero un forte aumento del potassio nel siero dopo mezz'ora; con l'atropina ottennero analoghi risultati.

Opitz (12) mette in rapporto il tono del sistema vegetativo con lo sviluppo dei tumori, e avanza l'ipotesi che l'individuo giovane a causa del suo stato vagotonico si oppone al carcinoma, mentre l'uomo adulto perde sempre più lo stato vagotonico, diventa simpatico-tonico, ed offre così al carcinoma poca resistenza. A conferma di questa ipotesi si possono citare le esperienze di Auler (13), il quale trattò un carcinoma con pilocarpina e istammina, producendo una paralisi del simpatico e quindi una prevalenza del sistema vagale; dopo tre mesi di tale trattamento riuscì a fare scomparire il tumore.

Münzner e Rupp (14) osservarono che le sostanze stimolanti il tono vagale (insulina) impediscono l'accrescimento del tumore.

Ammettendo che l'affermazione di Opitz sia esatta e corrisponda alla realtà, negli individui portatori di tumori dovrebbe essere aumentato il contenuto di potassio. Ora dalle mie esperienze risulta che mentre 4 dei 6 casi di tumore osservati mostrano un elevato contenuto di potassio nel siero, due casi hanno un valore di poco superiore alla norma, valore che, d'altra parte, si riscontra in molte altre affezioni e nella gravidanza; inoltre in due casi di sifilide cerebro-spinale ed in un caso di infezione melitense i valori sono molto elevati ed all'incirca equivalenti a quelli riscontrati nei casi di tumore.

Da questi dati si deduce che, se pure il potassio, a causa della sua radioattività ha qualche influenza sullo sviluppo dei tumori, la ricerca della sua concentrazione jonica nel siero non presenta alcuna specificità, e quindi non ha alcun valore clinico per la diagnosi di tumore.

BIBLIOGRAFIA.

(1) Perrin. Ann. de Physique, 1919; Revue du mois, 1920; Scientia, 1921, nov.
(2) Magrou. Presse médicale, 1923, n. 25.
(3) Bohn. *La forme et le mouvement*, Paris, 1920.
(4) Lacassagne et Monod. Arch. Franç. de Path. Gén. et exp. et d'Anat. Path., 1922, fasc. I.
(5) Zwaardemaker. Arch. Néerl de Physiol. de l'homme et des anim., 1920, t. IV; Klin. Woch., 1922, N. 11-12.
(6) Stoklasa. Deut. Med. Woch., 1925, n. 26.
(7) Nègre. Thèse de Paris, 1910; C.-R. Soc. de Biol., 1922, t. 86
(8) Troisier et Wolf. Ibid., 1922, t. 86.
(9) Kahn. Klin. Woch., 1925, n. 4-5.
(10) Kramer a. Tisdall. Journ. of Biol. Chem., 1921, n. 2.
(11) Dresel u. Katz. Klin. Woch., 1922, n. 32.
(12) Opitz. Zeitschrf. f. Krebsforsch., n. 22.
(13) Auler. Ibid., n. 22.
(14) Münzner u. Rupp. Deutsch. Med. Woch., 1925, n. 27.

Roma, 1926 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. Ascoli, dir. e resp.

Anno XXXIII Roma, 1° Ottobre 1926 Vol. XXXIII-M (fasc. 10)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI TORINO
diretta dal prof. F. MICHELI.

Agranulocitosi e monocitosi come espressioni ematologiche di certe forme cliniche di sepsi.

Dott. CARLO GAMNA, aiuto e libero docente.

Se i moderni studi ematologici sono riusciti a rintracciare nel reperto morfologico del sangue i caratteri differenziali delle singole affezioni dell'apparato ematopoietico, componendole in ordinata sistemazione, ed oltre a ciò a precisare il valore sintomatico dei molteplici gradi e modi delle alterazioni ematiche per la diagnosi delle più diverse malattie organiche, restano tuttavia oscure certe reazioni ematologiche che per essere più rare e meno capite furono dette anomale, reazioni che hanno d'altra parte così decisi caratteri anatomici da non potersi loro negare un definito se pure incompreso significato patologico.

Tra esse vogliamo qui considerare quelle che hanno per fattore essenziale una riduzione, che va fino alla scomparsa degli elementi granulosi del sangue

e quelle forme di leucocitosi sostenute da un aumento assai notevole dei monociti.

L'una e l'altra hanno richiamato negli ultimi anni l'attenzione degli studiosi dopo che Schultz in una sua comunicazione alla Società di Medicina Interna di Berlino (Seduta del 3 luglio 1922) ne ha presentate, sotto il titolo di particolari forme di malattie della gola, una serie di esemplari, dividendoli in due gruppi, al primo dei quali assegnò il nome di *angine monocitiche,* al secondo il nome di *agranulocitosi.*

E dalle osservazioni di Schultz può prender punto di partenza il nostro studio.

I. — *Diminuzione e scomparsa dei granulociti del sangue (agranulocitosi).*

Il quadro morboso che Schultz chiamò *agranulocitosi* fu da lui disegnato con le seguenti caratteristiche: affezione che colpisce le donne in piena salute, tra i 38 e i 61 anni, a decorso acuto ed esito letale, durata da pochi giorni a due settimane, con febbre elevata, processi necrotico-gangrenosi profondi alle tonsille, alla faringe, in qualche caso in altre regioni del corpo (vagina, cute): nessuna partecipazione della milza e del fegato nè del sistema linfoganglionare, eccettuata una leggera tumefazione dei gangli sottomascellari: assenza assoluta di segni di diatesi emorragica: spesso ittero. Nel sangue forte diminuzione del numero dei globuli bianchi, con scomparsa quasi assoluta dei polinucleari neutrofili; numero all'incirca normale delle piastrine. Nel midollo osseo scomparsa completa o quasi completa dei leucociti e dei mielociti neutrofili ed eosinofili.

Lo studio anatomo-patologico dei casi di Schultz, fatto da Versé, ha dimostrato assente qualunque segno di infiltrazione leucemica negli organi.

Del tutto recentemente (ottobre 1925) Schultz, in collaborazione con Jacobowitz è ritornato sull'argomento per aggiungere il contributo di 5 nuovi casi e per modificare, sulla conoscenza del complesso delle osservazioni da lui e da altri raccolte, alcuni punti della sua primitiva descrizione. Ammette così Schultz verificarsi la malattia anche nel sesso maschile (2 dei suoi casi sono in uomini) e possibile un decorso benigno con guarigione. Mantiene però, anzi riconferma il suo punto di vista della stretta individualità, nel senso clinico ed anatomopatologico, della forma morbosa, la cui genesi fa consistere in un'alterazione primitiva dell'apparato leucomieloide, per la quale si abbassa la resistenza dell'organismo di fronte ai comuni agenti infettivi.

Dopo la prima comunicazione di Schultz, e cioè negli ultimi tre anni, sono stati qua e là osservati e descritti sulle sue orme altri casi di questo genere, tutti da autori tedeschi: da una ricerca bibliografica quanto più possibile completa se ne raccoglie attualmente non meno di 42 osservazioni. Io le ho elencate nell'annessa tabella, nella quale — si noti — figurano non solo quelle che corrispondono strettamente al quadro tracciato da Schultz, ma tutte

Numero	Autore	Anno	Maschi	Femmine	Età	Esito	Reperto batteriologico nel sangue
	Marchand	1913	2		20	+	streptococco
2	"	"			14	guarigione	—
3-12	Schultz	1922 e 25	2	8	23-61	+	in un caso b. coli, in un altro stafilococchi Nei restanti negat.
13	Hirschfeld	1922	1		22	guarigione	—
14	Friedemann	1923		4	47	+	—
15	"	"			63	+	piocianeo
16	"	"			22	+	—
17	"	"			57	+	—
18	Leon	1923		1	38	+	—
19	Bantz	1923		2	36	+	—
20	"	"			24	+	—
21	Nägeli	1923	1		13	guarigione	—
22	Lauter	1924		2	28	+	streptococco emolitico
23	"	"			26	guarigione	stafilococco
24	Basch-Petri	1924		1	49	+	—
25	Bantz	1924	1		4 1/2	+	—
26	"	"		1	35	+	—
27	Elkeles	1924		1	57	+	—
28	"	"		1	40	+	—
29	Zadek	1925		3	43	+	—
30	"	"			44	+	—
31	"	"			47	+	—
32	"	"	2		22	+	stafilococco
33	"	"			20	guarigione	—
34	Ehrmann e Preuss	1925	1		44	guarigione	stafilococco
35	Brogsitter	1925	3		25	guarigione	—
36	"	"			23	guarigione	—
37	"	"			25	?	—
38	Basch	1925		2	47	+	—
39	»				43	+	—
40	Leendertz	1925	1		37	guarigione	—
41	David	1925	1		26	+	streptococco e stafiloc.
42	Licht e Hartmann	1925		1	49	+	streptococco emolitico e stafilococchi.

quelle che, facendo con quest'ultimo, secondo il mio avviso, una sola categoria, costituiscono il materiale di studio per l'argomento che ci interessa.

Ed allo scopo di interpretare la natura e la posizione sistematica di queste singolari forme morbose cercherò di analizzare e commentare un po' minutamente tale casistica, valendomi anche di materiale di mia osservazione nello stesso campo e nei campi finitimi della patologia.

Sorgono invero di fronte a casi con la suaccennata sintomatologia, alcuni quesiti assai interessanti: trattasi di una malattia speciale, a eziologia specifica, o non piuttosto di una modalità di presentarsi di forme note? È questa sintomatologia da considerarsi come un quadro di sepsi generale o sta in qualche rapporto con le linfoadenosi aleucemiche o leucemiche? Quale significato può riconoscersi a questo rapido venir meno dell'apparato granulocitico, in modo così elettivo? è esso effetto di una speciale infezione oppure espressione di un momento costituzionale?

La risposta a tali quesiti, che si allacciano a problemi di indole generale, non può essere ricercata se non prendendo partitamente in considerazione i più importanti elementi sintomatici, per esaminarli nel complesso della casistica raccolta.

È intanto da osservarsi che le condizioni in cui la malattia si manifesta non sono così limitate come Schultz aveva dapprima fissato. Se infatti tra i casi descritti prevalgono effettivamente le donne adulte, si contano già almeno 14 casi fra uomini (Hirschfeld, Naegeli, Bantz, Erhmann, e Preuss, due di Marchand, due di Zadek, tre di Brogsitter, uno di Leendertz e due tra gli ultimi descritti da Schultz), e non è risparmiata l'età giovanile (casi di Lauter, di Friedemann), ed anche l'infantile (casi di Marchand, di Bantz, di Naegeli).

E così non si tratta sempre di un processo fatalmente letale: già sono registrati dalla letteratura almeno 9 casi, in cui, pur essendo presenti tutti i fenomeni caratteristici del quadro morboso, il decorso volse lentamente a guarigione (caso di Hirschfeld, 2° caso di Marchand, due casi di Zadek, due di Brogsitter, casi di Erhmann, e Preuss, di Naegeli, di Lauter).

Ma veniamo ai sintomi.

L'inizio è in tutti i casi quello della malattia acuta febbrile, quale suol avverarsi nelle brusche invasioni infettive; febbre elevata spesso accompagnata da brividi, forte malessere, inappetenza, e talvolta disturbi gastro-intestinali. Il primo fatto su cui riesce a fermarsi l'attenzione all'esame obbiettivo, talvolta subito, talvolta solo dopo alcuni giorni di osservazione, accusato spesso dai pazienti, che si lagnano di dolori alla gola, è la presenza di una viva infiammazione stomatofaringea: nel maggior numero dei casi si manifesta un'angina tonsillare in forma ulcerosa-difteroide, con ulcerazioni superficiali, ricoperte da una patina di essudato bianco-grigiastro, che si estende spesso oltre le tonsille sull'arco palatino, così da far nascere il so-

spetto di un'angina difterica: in casi più rari si osserva un vero ascesso tonsillare o prevalgono le lesioni della mucosa boccale specialmente alle gengive.

Carattere importante di questa forma anginosa è la tendenza alla necrosi del tessuto, cosicchè presto compaiono sulla mucosa punti o zone scure, livide, con rammollimento, incipiente sfacelo gangrenoso, emorragie, *foetor ex ore*. In qualche ammalato le prime manifestazioni non comparvero alle fauci, ma sulla cute: in un caso di Zadek in forma di ulcerazioni inguinali rapidamente estese sulla sinfisi pubica

Le lesioni stomatofaringee sono di solito precoci, già constatabili al primo o al secondo giorno di malattia e si impongono decisamente alla diagnosi, fissando con la crescente loro gravità tutta l'attenzione. Ma, sia pure rapido il decorso, non mancano per lo più segni che attestano che la malattia non è solo localizzata alle fauci, ma interessa rapidamente e profondamente tutto l'organismo, con fenomeni che non sono soltanto secondari all'angina. Secondo Schultz anzi (ultima nota), l'angina non è il fatto primario, ma soltanto una delle manifestazioni della generale tendenza dei tessuti alla necrosi.

Già le stesse lesioni flogistico-necrotiche non si limitano sempre alla mu cosa bucco-faringea, ma possono prodursi contemporaneamente o subito dopo in altre regioni cutanee o mucose: così, oltre il caso di Zadek su citato, son registrate ulcerazioni cutanee nella regione pubica in uno dei casi di Bantz, sulla vulva e sopra una gamba nei casi di Friedemann, nella vagina in quello di Leon ed infine sono spesso colpite anche le mucose interne, specialmente quelle dell'apparato gastro-intestinale (casi di Basch-Petri, di Zadek, di Friedemann, di Schultz).

Ma oltre a questi fatti, che, se pure non si vogliano considerare come manifestazioni specifiche della malattia, cioè effetti di un particolare agente patogeno, documentano tuttavia, anche con il solo significato di lesioni secondarie, il gravissimo stato generale con rapido decadimento della resistenza dei tessuti, si manifestano pure altri segni indubbi di una profonda sofferenza dell'organismo nel senso di una tossi-infezione.

Prima di tutto l'istituirsi di una diatesi emorragica: quantunque esclusa dapprima da Schultz e più recentemente da Leon dai sintomi caratteristici dell'agranulocitosi, essa figura in realtà con notevole frequenza nella casistica raccolta di poi, se non sempre manifesta clinicamente con visibili emorragie cutanee od interne, constatata con le più esplicite manifestazioni all'esame anatomo-patologico. Nei casi descritti da Bantz si verificarono emorragie cutanee o congiuntivali, stravasi sanguigni nel midollo delle ossa, pachimeningite emorragica interna. Così in un caso di Basch. Nel 1° caso di Lauter l'inizio della malattia è contrassegnato da emorragie cutanee e mucose e all'autopsia vengono trovate numerose ecchimosi epicardiche, emorragie gastriche e renali. Delle 5 osservazioni di Zadek tre presentano fenomeni emorragici, alla cute, ai polmoni, alle sierose: nel secondo si ha il reperto anatomico di una vera e propria diatesi emorragica generalizzata, di grado elevato, mani-

festatosi in vita con l'esito della puntura lombare che, praticata in conseguenza di intensi sintomi meningei dimostrava un liquor nettamente emorragico. Diffuse e multiformi emorragie presentarono anche il caso di Basch-Petri e quello descritto da Marchand nel 1913, che rientra senza dubbio nel novero delle osservazioni che ci interessano.

E questa diatesi emorragica, malgrado quanto potrebbe far supporre l'aplasia mieloide presente in questi casi, riveste — si noti — i caratteri di sintomatica, come dimostrano il numero normale di piastrine nel sangue, la presenza di numerosi megacariociti nel midollo, l'assenza di qualunque alterazione della coagulabilità del sangue o di qualunque segno di abnorme permeabilità vasale.

Altro fatto assai significativo: l'ittero, già segnalato come frequente da Schultz (in 7 casi su 10) e presente nelle osservazioni di Zadek, di Erhmann, Preuss, di Friedemann, di Brogsitter, di Basch, è un ittero talvolta leggero e tardivo, talvolta precoce così da imporsi quale primo segno di malattia, come nel caso di Erhmann-Preuss, sostenuto da bilirubina a reazione diretta. Anche all'infuori dell'ittero del resto è assai frequente una certa partecipazione del fegato che si manifesta con la sua tumefazione, con urobilinuria.

Insieme a questi fatti, che sono senza dubbio conseguenza di lesioni parenchimatose del fegato, più o meno profonde, di un'epatite o di un'epatosi che dir si voglia, nel senso di diffusi processi degenerativi delle cellule epatiche, si verifica pure degenerazione torbida e grassa del miocardio (Zadek, Bantz) e in qualche caso, ad es. nel 2° di Zadek e nel 3° di Brogsitter dei reni, fenomeni di irritazione meningea, sostenuti da processi flogistici emorragici.

La milza non ingrossa mai tanto da farsi palpabile: è segnalata tale soltanto nell'osservazione di Friedemann e nel caso di Marchand: è però da notare che si tratta nella maggior parte dei casi di un decorso molto acuto, di brevissima durata (3-4-8 giorni), e che all'autopsia la milza è stata spesso trovata moderatamente ingrandita.

Quanto all'interessamento dei gangli linfatici — è questo un punto molto importante — si constata per lo più la tumefazione delle linfoglandole sottomascellari o cervicali in dipendenza delle lesioni bucco-faringee, ma non di rado si verifica pure l'ingrossamento dei gangli di altre stazioni linfatiche superficiali, come le ascellari, le inguinali; in nessun caso però l'esame anatomopatologico ha rivelato la tumefazione diffusa sistematica di tutti i gangli, che si avvera nelle linfadenosi, come non fu mai segnalata la presenza di infiltrati linfatici, viscerali, sierosi, periostei, ecc. o di proliferazioni linfatiche eterotope neoplastiformi, assai frequenti nelle leucemie linfatiche. È questa una differenza importante, almeno dal punto di vista patologico, non agli effetti della diagnosi clinica, perchè è tutt'altro che raro il caso che in forme iperacute di leucemia linfatica, quelle appunto che nel modo di presentarsi e nel decorso rapido più si assimilano alle forme di cui ci occupiamo,

manchi qualunque ingrossamento sensibile dei gangli linfatici: evenienza da me verificata più di una volta all'autopsia, pur confermandosi allo studio istologico la linfadenosi, e di cui troviamo esempi nei casi riferiti da Mc. Crae, da Dennig, da Hintze, da Hirschfeld, da Naegeli.

Considerando ora il complesso di questi fenomeni morbosi — inizio brusco febbre elevata continua, o intermittente, processi ulcerativi gangrenosi multipli delle mucose e della cute, ittero, diatesi emorragica, diffusi processi degenerativi viscerali — fenomeni che variamente si intrecciano in un decorso grave ed acuto il più delle volte mortale, non si può a meno, dal punto di vista clinico, di inserire il quadro morboso nella grande cornice delle forme settiche generali: accanto alla quale interpretazione, che risulta subito la più persuasiva, due altre si affacciano, quella di una forma atipica di leucemia acuta e di quella di una grave intossicazione.

E, così impostata la questione, vogliamo considerare il reperto ematologico, perchè ad esso sono da chiedersi gli elementi differenziali più importanti.

Il reperto morfologico è, tra i sintomi della malattia, quello più caratteristico: ad esso anzi si deve se questi casi furono separati dalle forme clinicamente analoghe per farne un tipo a sè. Consiste, come è noto, in un certo grado di anemia, ed in una più o meno intensa leucopenia con riduzione fino alla scomparsa completa dei leucociti neutrofili ed eosinofili.

L'anemia è sensibile, ma di solito moderata ed ha i caratteri comuni alle anemie secondarie: può ridurre a tre milioni, due milioni e mezzo la cifra dei globuli rossi, con corrispondente diminuzione dell'emoglobina, soltanto in qualche caso a più lunga durata si hanno cifre più basse: 1.730.000 (Zadek), 1.500.000 (Marchand): nessun segno è mai registrato di una esaltata rigenerazione eritrocitica compensatoria.

Il numero dei globuli bianchi invece scende nel maggior numero dei casi a cifre assai basse: a 2000-1000-800-700, fino a 500 (caso di Elkeles) a 400 (caso di Friedemann), a 300 (caso X di Schultz). Ma non sempre: è questo un importante rilievo su cui mi fermerò poi, essendo possibile verificare un numero poco inferiore alla norma od anche notevolmente aumentato di globuli bianchi. Ed interessa notare che è tra questi casi che si trovano i pochi venuti a guarigione.

Non nella leucopenia dunque queste forme si caratterizzano, bensì nella granulocitopenia, che arriva non di rado fino alla vera e propria agranulocitosi assoluta. Le formule leucocitarie registrano infatti una minima percentuale di leucociti granulosi: non più di 2-4 %, in rari casi fino a 10-20 % ed è tra questi ultimi che figurano i casi guariti.

Il resto della formula è tutto rappresentato da linfociti (da 90 a 98 %) e da qualche monocito. In un caso di Bantz, in uno di Zadek e in qualcuno di Schultz i granulociti erano del tutto scomparsi.

Come può essere considerato dal punto di vista quantitativo questo reperto leucocitario?

Se si tien conto di tutte le varietà e i gradi che esso offre nella casistica, è giocoforza ammettere che la formula leucocitaria si altera non solo per la forte riduzione dei leucociti granulosi, ma anche per certe oscillazioni nel numero dei linfociti che non sono soltanto relative, ma assolute, corrispondenti cioè ad aumenti o diminuzioni reali. Così, se in qualche caso questo numero è quello realmente che può risultare quando in un sangue normale si sottraggano i granulociti (casi di Elkeles, 1° e 2° di Zadek, caso di Petri, 2° di Lauter), si constatano anche gradi così bassi di leucopenia che non si raggiungono se non sono diminuiti sensibilmente anche i linfociti: così nei casi di Leon (700 gl. b.), di Friedemann (700-400 gl. b.), il 1° di Lauter (900 gl. b.), di Schultz e Jacobowitz (500-400-300 gl. b.).

D'altra parte si danno, come già accennai, casi, che per il quadro clinico-anatomico non si potrebbero distaccare sostanzialmente da quelli fin qui considerati, nei quali il numero dei globuli bianchi è notevolmente elevato e di essi la minor parte sono granulociti, la maggiore linfociti. Su questo punto, non ancora rilevato dagli autori che hanno trattato questo tema, voglio fermare un momento l'attenzione, perchè lumeggia un certo aspetto della casistica che andiamo considerando.

E comincio ad illustrare questa varietà di forme con un esemplare osservato l'anno scorso nella nostra Clinica:

F. Pietro, di anni 8. — Anamnesi famigliare negativa. Nei precedenti personali morbillo all'età di 2 anni, asportazione di vegetazioni adenoidi nasofaringee a 7 anni.

La malattia si è manifestata il 26 dicembre 1922 con malessere, inappetenza, febbre che è poi durata continua tra 38° e 39°.

Accolto ed esaminato in Clinica, il ragazzo presenta una costituzione regolare; come note di costituzione linfatica non si trova che le tonsille un po' sporgenti e un po' grossi i follicoli linguali, micropoliadenopatia cervicale ed inguinale.

Nulla al capo. Lingua patinosa e faringe arrossata con tonsilla sinistra tumida ed in parte ricoperta da una patina di essudato bianco-grigiastro. Negativo l'esame dell'apparato respiratorio e del cuore. Addome un po' meteorico: milza e fegato non palpabili. Negativo affatto l'esame delle urine.

Reperto ematologico: Gl. R. 4.720.000; Hb. (Fleischl Miescher) 76, Val. glob. 0,80; Gl. bianchi 13.330, di cui polinucl. neutrofili 13 %; (1730 per mmc.) cellule linfatiche 86 %; (11.450 per mmc.) e 1 emocitoblasto.

Constatato questo singolare reperto ematologico, lo stato del sangue fu seguìto molto minutamente durante tutto il decorso della malattia: le variazioni sono registrate nella tabella a pag. 525:

Furono intanto compiute altre ricerche: l'esame batteriologico dell'essudato faringeo dimostrò assenza di bacilli difterici, di bacilli fusiformi e spirilli; presenza di una flora mista non caratteristica. L'emocultura nei varii mezzi ordinari non diedè sviluppo di germi. La cutireazione alla tubercolina riuscì negativa. R. W. negativa.

Dopo i primi quindici giorni con temperatura assai elevata, qualche brivido, malessere generale piuttosto intenso, modico dolore alla gola, la malattia assunse il decorso monotono di una febbricola che non superava la sera

Giornata di malattia	Numero dei globuli bianchi per mmc.	Leucociti polinucleati						Elementi linfatici.							emocitoblasti %	monociti %	
		neutrofili	eosinofili	basofili	metamielociti	Totale %	Numero per mmc.	linfociti piccoli e medi	linfociti grandi	linfociti leucocitoidi	prolinfociti	linfoblasti	Totale %	Numero per mmc.			
10ª	13300	13	—	—	—	*13*	1732	48	13	4	11	10	*86*	11460	1	—	
15ª	11600	25	—	1	—	*26*	2906	33	19	6	7	5	*70*	7812	—	4	
17ª	7740	27	1	—	—	*28*	2167	39	13	4	7	1	*64*	4753	—	8	
20ª	7500	13	—	1	—	*14*	1950	62	4	3	11	2	*82*	6196	1	3	ripresa della tonsillite
23ª	7200	17	—	—	—	*17*	1224	47	10	2	19	4	*82*	5904	—	1	
28ª	8370	17	—	—	—	*17*	1422	65	5	—	8	—	*78*	6508	—	5	
31ª	10500	29	—	—	—	*29*	3045	54	5	2	6	—	*67*	7035	—	4	recrudescenza febbrile
40ª	6360	45	1	—	—	*46*	2925	43	5	—	—	—	*48*	3152	—	6	
45ª	6520	46	2	—	—	*48*	3189	40	3	—	2	—	*45*	2129	—	7	
50ª	11000	54	2	—	6	*62*	6820	35	1	—	—	—	*36*	3960	—	2	
52ª	16000	75	—	—	5	*80*	12800	19	—	—	—	—	*19*	3040	—	1	ascesso perianale
55ª	11600	74	1	—	2	*77*	8932	20	1	—	—	—	*21*	2486	—	2	

i 38°, senza disturbi generali notevoli. La tonsilla sinistra si era quasi detersa, quando verso la 20ª giornata di malattia si tumefece la destra con dolore, essudato pseudomembranoso abbondante, che si estendeva sull'arco palatino fino verso la volta del palato, senza che la temperatura abbia subito notevole aumento. Anche da questa parte l'infiammazione andò lentamente dileguandosi. È interessante notare che si ebbe in questi giorni (v. Tabella) un nuovo aumento relativo dei linfociti nel sangue. Una nuova ripresa della sintomatologia con una recrudescenza febbrile si è ancora verificata in 30ª giornata di malattia, e ancora questa volta si ebbe un nuovo aumento di gl. bianchi nel sangue (10.500 di cui 6500 linfociti).

Seguì un altro periodo di febbre leggera (massima 38°) senza particolari segni o sofferenze; il reperto fisico era completamente negativo: milza e gangli linfatici non tumefatti, mentre la formula leucocitaria andava lentemente correggendosi verso la norma. Solo il computo dei gl. rossi e dell'emometria segnava un certo grado di anemia.

Al 50° giorno di malattia con un rapido elevarsi della temperatura, brividi e dolore alla regione anale, si palesano segni di un ascesso perianale. Il numero dei leucociti, che era sceso a 6360 si eleva rapidamente (11.000-16.000) con una schietta leucocitosi neutrofila (v. Tabella). Aperto l'ascesso (pus genuino-stafilococchi) scompare definitivamente la febbre e rapidamente l'a. guarisce del tutto, quasi come se la sopravvenuta infezione abbia prodotto una benefica reazione risolutiva.

Se si esamina la tabella dei reperti leucocitari di questo paziente si constata che questi segnano una riduzione assoluta dei granulociti e un aumento assoluto e relativo degli elementi linfatici. Tra questi figurano, come si vede, tutti i diversi stadi di maturazione della cellula linfatica che ne attestano la tumultuosa produzione, ed anche qualche elemento a note alquanto atipiche. Non partecipano all'aumento i monociti propriamente detti.

Si è dunque verificato in questo caso, sotto l'influenza di un virus di

ignota natura (negative tutte le ricerche etiologiche) per un lungo periodo di tempo una sindrome caratterizzata da febbre, lesioni anginose, e nel sangue granulocitopenia assoluta con intensa reazione linfatica, fenomeni che subirono parecchie recrudescenze, venendo infine a guarigione completa, lasciando intatta, malgrado la forte regressione degli elementi granulosi, la loro matrice midollare, che è restata capace non solo di restituire nelle primitive condizioni la composizione leucocitaria del sangue, ma anche di rispondere prontamente con un'elevata leucocitosi neutrofila ad uno stimolo adeguato.

Se vogliamo rintracciare tra i casi consegnati alla letteratura quelli di questo tipo, ne troviamo almeno 9:

1.) *Caso I di Türk* (1907). — Una forma di angina ostinata con 16.000 leucociti nel sangue, di cui la quasi totalità linfociti grossi o atipici mentre i granulociti eran quasi scomparsi. Esito in guarigione.

2.) *Caso II di Marchand* (1913). — Ragazzo di 14 anni; si ammala con febbre, angina lacunare, e poi tumefazione diffusa dei gangli linfatici cervicali, ascellari, inguinali, tumor di milza. Gl. bianchi: 14.000 di cui 10 % neutrofili, 90 % linfociti (40 piccoli e 50 grandi). Poi avviene un miglioramento generale, mentre il reperto ematologico si corregge verso la norma: dopo pochi giorni riprende la febbre, l'angina, con una nuova tumefazione dei gangli linfatici e la formula leucocitaria torna ad alterarsi per una decisa preponderanza dei linfociti; infine nuovo miglioramento graduale e guarigione.

3.) *Caso IV di Zadek* (1925). — Giovane di 22 anni. La malattia si inizia con febbre, brividi, dolori alla gola, dove si forma un ascesso tonsillare, e poi lesioni gangrenose: tumefazione dei gangli sottomascellari, notevole tumor di milza. Emocultura sterile. Gl. bianchi 13.200, poi progressivamente meno fino ad una estrema leucopenia: polinucl. neutrofili 2 %, linfociti 98 %. La malattia dura 4 settimane ed è seguita da morte. Anche nel midollo sternale e nel femorale si nota una prevalenza assoluta di forme linfoidi. Non infiltrati leucemici negli organi.

4.) *Caso V di Zadek* (1925). — Giovane di 20 anni: insorge febbre elevata, vomito, dolore alla gola; si constata una tonsillite, con essudato denso grigiastro: gangli cervicali tumidi. Gl. bianchi 17.100: di cui 86 % linfociti, 22 % polinucleari, 2 % monociti. Il midollo osseo, prelevato per trapanazione dello sterno, dimostra un numero quasi eguale di elementi granulosi e di forme linfoidi. Dopo una cura con pennellazioni della gola con liquido di Lugol e iniezione di Neosalvarsan la tonsillite guarisce e la febbre scompare, mentre si manifestano segni di insufficienza mitralica.

5.) *Caso I di Brogsitter* (1925). — Uomo di 25 anni. Insorgenza brusca con febbre elevata, stomatite che si fa via via più intensa specialmente alle gengive, con rammollimento necrotico-emorragico della mucosa, tumefazione dei gangli sottomascellari, tumor di milza; diffuse manifestazioni di diatesi emorragica. Decorso lungo con alternative e lenta guarigione dopo due mesi di malattia. Non anemia rilevante. Il numero dei globuli bianchi è sempre restato tra 5200 e 9100: la formula leucocitaria all'acme della malattia dimostrava non più del 12-18 % di granulociti e tutto il resto di linfociti (88-82 %): formula che andò poi molto lentamente correggendosi verso la norma.

6.) *Caso II di Brogsitter* (1925). — Uomo di 23 anni. Febbre elevata a tipo intermittente, tumefazione notevole dei gangli linfatici cervicali e sottomascellari e leggera anche alle regioni ascellari e inguinali. Dopo circa dieci giorni si manifesta una tonsillite a tipo lacunare seguita da una diffusa angina eritematosa con chiazze di essudato fibrinoso purulento. Ittero. Anche qui decorso protratto con progressiva attenuazione dei sintomi e guarigione completa.

L'esame del sangue ha sempre dimostrato una moderata leucocitosi (8200-12200) determinata da un forte aumento assoluto dei linfociti (da 57 a 73 a 81 %), mentre nel residuo numero di elementi della formola, rappresentati da polinucleati e da monociti, i granulociti non raggiungevano mai, malgrado la leucocitosi, la quantità in cui sono presenti nel sangue normale. Quando nell'acme della malattia si manifestarono la tonsillite e l'ittero la reazione linfatica si fece ancora più intensa (12200 gl. bianchi, di cui 76 % linfociti).

7.) *Caso III di Brogsitter* (1925). — Uomo di 25 anni. Inizio febbrile, con faringite eritematosa, seguita da tonsillite lacunare, adenite cervicale: poi sintomi di irritazione meningea (liquor limpido, non aumentata la pressione, nè il contenuto cellulare): tumefazione modica dei gangli ascellari, inguinali, cubitali, tumor di milza. Nel sangue leucocitosi moderata, con 75 % di linfociti, che diventa poi notevole quando si manifesta l'angina: allora si raggiungono 13000 gl. bianchi, di cui 10.000 sono linfociti. Guarita l'angina si attenua la reazione linfatica. Il paziente non fu seguito ulteriormente.

8.) *Caso di Naegeli* (1923). — Descritto nel suo « Trattato di Ematologia » a pag. 422 (4ª Edizione): ragazzo di 13 anni. Da 40 giorni febbre alta, tumefazione dei gangli linfatici, delle tonsille, e della milza. Hb. 57. Gl. bianchi 12.000 di cui 35,3 neutrofili, 0,3 eosinofili, 50,3 linfociti quasi per metà grandi con qualche forma di Rieder e linfoblasti. Guarigione completa.

9.) *Caso di Leendertz* (1925). — Uomo di 23 anni. In seguito a una abrasione prodotta nella gengiva da un dente cariato, malessere, febbre, e dopo 3 giorni tonsillite ulcerosa con patina abbondante, ricca di bacilli fusiformi e spirilli. Tumefazione dei gangli linfatici al collo, alle ascelle, all'inguine. Nel sangue: non anemia, aumento dei gl. bianchi fino a 19,350, di cui la maggior parte linfociti (fino a 89,5 % = 11188 per mmc.) riduzione assoluta dei granulociti (fino a 9 % = 937 per mmc.). Progressiva attenuazione dei sintomi e correzione graduale del reperto leucocitario: nello spazio di un mese guarigione completa.

A questo gruppo di casi, che forse non sarebbe difficile aumentare esaminando con attenzione la casistica di questa specie, non sempre sufficientemente documentata per essere soggetta ad analisi critica (ad esso probabilmente appartengono parte delle forme descritte da autori americani con vari nomi, come quello di *febbre ganglionare* (Letheby Tidy e Daniel), di *linfadenosi con linfocitosi* (Downey e Mc Kinley), corrisponde una sintomatologia clinica assai uniforme, che è sempre fondamentalmente quella dei casi considerati prima, non variando in sostanza che di intensità. Prevalgono qui infatti i casi benigni venuti a guarigione. Anche ematologicamente vi ha un importante dato comune: la granulocitopenia assoluta, in quanto, come si vede nei protocolli, la cifra assoluta dei granulociti è inferiore, e spesso di gran lunga, non soltanto a quella che importerebbe il grado della leucocitosi, ma anche a quella che contiene il sangue normale.

Accanto a questo complesso di dati perfettamente analoghi, una nota differente: l'aumento assoluto dei linfociti, che può essere tanto forte da far crescere il numero totale dei globuli bianchi e raggiungere cifre assai elevate come quelle di 10000 linfociti per mmc., quale si contavano nei casi di Brogsitter: oltre a ciò, e probabilmente in istretto rapporto, si nota spesso una leggera tumefazione generale dei gangli linfatici verificabile all'esame esterno.

Di fronte a casi di questo genere sorge spontaneo il dubbio se per avventura non sconfiniamo qui nel territorio delle leucemie linfatiche: dubbio che

si può elidere già quando si consideri che sono precisamente questi i casi che vengono a guarigione, inoltre quando si osservi che tra le forme ora considerate e le prime, più gravi e mortali non c'è una differenza sostanziale, ma soltanto di grado, come risulta dal materiale che ho illustrato.

Si potrebbe bensì essere indotti a credere, come qualcuno vorrebbe ammettere (Leendertz), che tra queste forme e le vere linfadenosi lucemiche acute non differisca che l'intensità del processo, ma lo studio anatomico dei casi controllati all'autopsia non dà nessun argomento dimostrativo di una vera e propria affinità di natura con le leucemie, almeno nel senso con cui oggi queste vengono intese, come iperplasie sistematiche diffuse a tutto il tessuto linfatico dell'organismo.

È tuttavia certo che dal punto di vista diagnostico la distinzione fra una forma come queste ed una leucemia acuta non è facile: la febbre elevata con malessere generale, la tumefazione rapida dei gangli linfatici e della milza, l'insorgenza di lesioni flogistico-gangrenose delle mucose, di diatesi emorragica e di gravi fenomeni tossici generali, insieme ad uno più o meno forte aumento di linfociti nel sangue, con presenza di linfociti immaturi o atipici sono infatti i sintomi su cui poniamo ordinariamente la diagnosi di leucemia linfatica acuta.

Ed anche in una più minuta analisi del reperto morfologico del sangue si trovano sensibili difficoltà a differenziare queste forme di linfemie transitorie da un reperto leucemico o subleucemico. Come in questo infatti, possono abbondare le forme di linfociti atipici per forma del nucleo, per una più intensa basofilia che li avvicina alle plasmacellule, per fenomeni di degenerazione vacuolare del protoplasma (vedi i casi di Brogsitter) e possono trovarsi abbastanza numerose le forme linfatiche immature. Nel caso da me osservato si osservarono per lungo tempo prolinfociti (7-11 %), linfoblasti (5-10 %), ed anche qualche sia pur rarissimo esemplare di emocitoblasto: tuttavia invece di assistere, come si era dapprima temuto, ad un progressivo aumento delle forme linfatiche immature ed all'istituirsi di un comune reperto di leucemia linfatica, si ebbe, con il dileguarsi dell'angina, una graduale correzione della formula leucocitaria verso un reperto normale.

Una sola differenza morfologica è forse degna di essere segnalata: ed è l'abbondare in queste forme non leucemiche della granulazione azzurrofila, che, è noto, dopo le osservazioni di Naegeli, ha tendenza a farsi molto scarsa fino a mancare nelle linfadenosi acute. Questa relativa abbondanza di granuli azzurrofili nel protoplasma dei linfociti è dimostrata nella mia osservazione ed anche nei casi di Brogsitter, che ha minutamente documentato i suoi reperti: ma non è naturalmente un dato cui possa informarsi la diagnosi differenziale.

Forse è piuttosto nella qualità del decorso alquanto protratto, a tipo manifestamente benigno o per lo meno esente dalle complicanze gravi e tumultuose così frequenti nella leucemia acuta, nel tumefarsi spesso non generale delle formazioni linfatiche, nel carattere non decisamente maligno che as-

sumono le lesioni bucco-faringee, nella mancanza assoluta di formazioni neoplastiformi profonde (mediastino) o di proliferazioni linfatiche eterotope (infiltrati periostei o viscerali), nell'assenza o nella lievità dell'anemia che si può trovare qualche caratteristica clinica distintiva delle linfemie, diciamo così reattive, per contrapporle alle linfoadenosiche. Ma nella stessa varietà di forme in cui le vere linfadenosi si presentano, dalle leucopeniche alle sublinfemiche, da quelle pseudoneoplastiche a quelle in cui manca affatto la tumefazione ganglionare, e d'altra parte nella varietà di grado e di forma dei reperti ematologici dei casi che consideriamo stanno infinite ragioni di confondere tra loro due quadri sintomaticamente così affini, prognosticamente così diversi.

Lasciando da parte questo problema diagnostico, che potrà progredire soltanto con una più profonda interpretazione patologica ed etiologica di questa categoria di emopatie attualmente ancor così oscura, resta assodato il fatto che una sintomatologia clinica come quella più volte ricordata e che è oggetto del nostro studio può andare accompagnata, oltre che da una diminuzione forte dei granulociti nel senso dell'agranulocitosi di Schultz, anche da una notevole linfocitosi assoluta e che la presenza di quest'ultima in forma ben pronunciata suole conferire, al quadro morboso, quasi si trattasse di un compenso al difetto dei granulociti, un carattere più benigno.

Queste constatazioni inducono a rivolgere un po' l'attenzione alle reazioni ematologiche che accompagnano certe affezioni delle mucose, in ispecie le varie forme di angina, di cui non si ha, mancando per lo più ragioni cliniche a farne ricerca, una sufficiente conoscenza.

*
* *

Ora che delle forme morbose che ci interessano abbiamo analizzato le manifestazioni e gli aspetti diversi, vediamo se e quanto sia possibile interpretarne la natura.

Osserviamo subito che dal punto di vista clinico — anche tenendo conto della reazione ematologica, su cui ci fermeremo poi — il quadro morboso possiede senza dubbio tutte quelle caratteristiche che inducono a considerarlo come una malattia infettiva, avvicinandolo da una parte alle vere e proprie sepsi nel senso stretto dato al concetto di sepsi da Schottmuller (1), e dall'altro più propriamente alle tossiinfezioni generali.

E sotto questa luce si pone naturalmente in primo piano, per l'interpretazione, la questione etiologica.

Questione ancora del tutto oscura. Le ricerche batteriologiche condotte sui casi finora noti, quando hanno dato successo, non han dimostrato se non germi comuni, non altrimenti da considerarsi che come infezioni secondarie. Nell'esame dell'essudato faringeo, per lo più praticato per il giustificato so-

(1) V. la relazione di Schottmuller al Congresso della Società di Medicina interna tenuto a Wiesbaden nell'aprile 1925.

spetto di un'angina difterica, e nelle lesioni gangrenose site in altre regioni, venne sempre trovata una flora mista non caratteristica, senza bacilli difterici e senza spirilli e bacilli fusiformi nella nota associazione, (fa eccezione il caso di Leendertz, ma non occorre ricordare come a questa simbiosi fuso-spirillare presente ordinariamente nella bocca, specialmente nella cavità dei denti cariati, non spetti altro significato che quello di vegetazione saprofitica).

L'emocultura è riuscita nel maggior numero dei casi sterile. I pochi reperti positivi sono di germi frequenti a trovarsi come agenti d'infezione secondaria, come stafilococchi (Zadek, Lauter), streptococchi emolitici (Lauter, Elkeles, Brogsitter), pneumococchi (Versé), una volta il piocianeo (Friedemann). Le altre ricerche batteriologiche praticate da qualcuno, come Brogsitter, sull'urina, sulle feci, non portarono ad alcun risultato significativo, e così pure le prove sierodiagnostiche col sangue degli ammalati.

Malgrado la negatività delle ricerche etiologiche tutti gli autori che hanno osservato qualcuna di queste forme morbose hanno ammessa la loro natura infettiva. Alcune divergenze però si trovano nell'interpretazione della patogenesi. La più interessante di esse si era già delineata nella discussione che seguì alla Società di Medicina interna di Berlino alla prima comunicazione di Schultz (luglio 1922) e precisamente nei termini in cui la espresse Hirschfeld in quella seduta: si tratta di un virus patogeno specifico oppure di reazioni anomale ad infezioni comuni, determinate da uno speciale momento costituzionale?

Hirschfeld espresse allora il dubbio che si trattasse di individui con stato linfatico, osservando come tali soggetti possano reagire molto diversamente dai normali alle infezioni: ciò che Schultz escluse affatto per i suoi casi.

Nel suo recente lavoro (maggio 1925), Zadek esprime un concetto analogo; secondo lui le osservazioni cliniche parlerebbero piuttosto per un particolare modo di reazione di individui predisposti, che l'influenza di un agente batterico o tossico trarrebbe ad una profonda, talvolta però riparabile, lesione dell'apparato granulocitico; comune a questi casi non sarebbe perciò un *virus* specifico con manifestazioni morbose costanti, ma bensì una specie di reazione individuale abnorme del sistema ematopoietico a cause patogene esogene di diversa natura. Non si dovrebbe perciò separare questi casi in una speciale categoria soltanto per le differenze ematologiche, che sono così variabili, ma converrebbe considerarle come forme infettive comuni, di varia specie (Zadek ricorda anche forme tubercolari), a reazione ematologica atipica.

Nella quale concezione c'è senza dubbio una parte di vero; ma non, secondo il mio avviso, nel senso voluto dall'autore, che mette in primo piano il momento costituzionale, bensì nel senso che il reperto ematologico non rappresenta certo l'espressione specifica della malattia, ma soltanto una manifestazione sintomatica, la quale può ripetere cause differenti e può d'altra parte assumere aspetti e gradi assai diversi, tali da dare differenti impronte cliniche al decorso, dall'agranulocitosi quasi assoluta con gravi fenomeni gangrenosi favoriti dall'assenza di una difesa leucocitaria efficace (casi a ra-

pido esito letale) alle forme in cui alla paralisi dell'apparato granulocitico si accompagna una vivace linfocitosi, con un decorso assai più protratto e benigno.

È precisamente quanto avviene non raramente nelle malattie infettive, che una manifestazione sintomatica, la quale nei riguardi della patogenesi non ha che un significato secondario o contingente, può prendere in pratica il sopravvento, dominando tutta la sintomatologia con le sue manifestazioni e con le sue conseguenze, in un quadro che facilmente devia l'attenzione dal fattore etiologico fondamentale.

E tutta la casistica da noi sopra illustrata sta a provare la realtà di questo concetto. Ma non soltanto questa casistica: non è difficile infatti riscontrare nel campo delle malattie infettive in genere e particolarmente in quello delle sepsi, dei riscontri più o meno evidenti al fenomeno che nei nostri casi si impone in modo caratteristico.

Esempi di anomala reazione ematologica nel senso di una diminuzione della granulocitopoiesi associata o meno ad un'esaltata linfopoiesi si trovano facilmente in casi descritti sotto il nome e la concezione *di anemia aplastica*, quale l'aveva definita Ehrlich fin dal 1885, in casi posti sotto l'etichetta di *aleukia splenica o di aleukia emorragica* di Frank, che qualche autore ha adottato, sebbene rappresenti tutt'altro che una categoria univoca e tanto meno un'entità nosografica definita, in casi in cui viene descritta una *intensa reazione linfatica* ad infezioni generali, come quelli di Naegeli (« Trattato di Ematologia » 4ª Ediz., pag. 422), di Marchand, di Stursberg, di Lüdke, di Hirschfeld, ed uno recentissimo di Reiche, in certe forme settiche dell'età infantile come quelle altrove descritte da Frank ed in certe osservazioni che vanno sotto il nome di anemia pseudoleucemica.

Del resto, anche considerando sopra un largo materiale le alterazioni ematologiche che si producono nelle affezioni settiche propriamente dette, non si stenta a trovare argomenti per aderire ai concetti ora espressi. È questo un argomento che ancora merita studio e nel quale son certamente da correggere alcune opinioni comunemente accettate, secondo cui le sepsi si caratterizzano per una leucocitosi neutrofila.

Anche scegliendo nell'ordinario materiale di osservazione raccolto nella Clinica di Torino io potrei riferire parecchi casi di affezioni settiche in cui l'apparato granulocitico non ha dato che scarsissima, talvolta nessuna reazione proliferativa. Ciò occorre con una certa frequenza nella sepsi lenta, dove, come già Micheli, nelle sue lezioni, e Ceconi in un articolo sulla « Riforma Medica » del 1918 (n. 19) avvertivano, si può osservare un reperto leucocitario normale od anche una spiccata leucopenia.

Sopra 23 casi di endocardite lenta raccolti negli ultimi anni nella nostra Clinica, di cui ho potuto esaminare i reperti ematologici, si aveva in 5 una manifesta e durevole leucopenia, in 4 un numero di leucociti non superiore al normale: riduzione che interessava realmente anche i granulociti, che non raggiungevano mai cifre superiori a 75 %. È inoltre frequente osservare, esista

o non leucocitosi, un progressivo venir meno della leucogenesi nel decorso della malattia, giungendo anche a cifre di estrema leucopenia.

Oltre queste osservazioni dirette, riesce molto utile al nostro proposito consultare i dati ricavati da una più larga casistica, quella studiata nella Clinica medica di Schottmüller, specializzata, come è noto, nello studio delle affezioni settiche, e di cui or ora Lenhartz ha pubblicato uno studio ematologico.

Ecco i dati relativi a 160 casi, per quanto concerne la leucocitosi:

leucocitosi duratura in casi 44 con 20 morti;
leucocitosi transitoria in casi 79 con 46 morti;
numero di leucociti normali in casi 18 con 12 morti;
leucopenia transitoria in casi 23 con 18 morti;
leucopenia duratura in casi 4 con 4 morti.

E se i casi vengono considerati secondo la forma clinica della sepsi si constata che nella sepsi tromboflebitica (50 casi di cui 42 con metastasi) solo nel 32 % si ha leucocitosi e sono sopratutto quelli con grossi focolai suppurativi, mentre le setticopiemie con ascessi miliari, tipo sepsi stafilococcica, per lo più non dimostrano ed in ogni caso mai elevata leucocitosi: nelle forme linfangitiche puerperali (46 casi di cui 22 con metastasi) leucocitosi nel 38 % dei casi, spiegata anche qui dal frequente formarsi di una localizzazione parametritica; nell'endocardite settica rara la leucocitosi, che compare sopratutto quando si determina una complicanza suppurativa localizzata come meningite, infarto settico, ecc. Con quest'ultima osservazione concordano i rilievi fatti nella nostra casistica di sepsi lenta, in quanto i più alti gradi di leucocitosi (mai superiori a 15000) si sono verificati appunto nei casi complicati, per infarti, tromboflebite settica, ecc.

Da tutti i quali dati e da altri che noi potremmo citare in merito, si deduce che le affezioni settiche senza suppurazione decorrono nella maggior parte dei casi per lungo tempo senza leucocitosi e che questa è il più delle volte (79 % sec. la statistica di Lenhartz) transitoria, come conseguenza della formazione di estesi processi suppurativi alla porta d'ingresso dell'infezione od in focolai metastatici.

Ma vi ha di più: la letteratura registra alcune osservazioni di infezioni a germi noti e comuni come una di Schwartz (ascesso renale), una di Türk (angina tonsillare con sepsi stafilococcica), una di Stürsberg (sepsi streptococcica) con scomparsa quasi totale di granulociti nel sangue circolante, una di Brogsitter, di endocardite lenta, il cui periodo iniziale fu contrassegnato da una intensa reazione linfatica nel sangue (fino a 10700 linfociti per mmc.).

E se dalle infezioni settiche propriamente dette vogliamo passare a quelle a germi più strettamente specifici, noi riscontriamo assai facilmente, in grado maggiore o minore, una reazione ematologica che si riconduce fondamentalmente agli stessi fenomeni che nella casistica che fu oggetto di questo studio sono specialmente imponenti, e cioè riduzione relativa e assoluta dei granulo-

citi ed aumento relativo ed assoluto degli elementi linfatici: basta ricordare quanto si verifica nelle infezioni tifose, nel morbillo, nella malaria, nella tubercolosi miliare, nella pertosse (ricerche di Churchill e di Hillenberg).

Un'altra malattia infettiva inoltre vuol essere qui ricordata, cui abbiam già sopra accennato di passaggio: quella che gli autori americani descrivono col nome di *febbre ganglionare*, malattia che colpisce spesso i bambini, talvolta in forma epidemica e si caratterizza per una tumefazione rapida dei gangli cervicali, tumefazione più modesta degli altri gangli linfatici, febbre, ed una linfocitosi assoluta e relativa di grado notevole con diminuzione assoluta dei granulociti (20.000 gl. bianchi con fino ad 80 % linfociti nei casi di Stalberg; 20-30.000 con 90, 95 % linfociti nelle osservazioni di Sprunt e Ewans). La malattia è benigna; non determina angina e non ha alcun rapporto con malattie esantematiche, con tubercolosi e forme leucemiche (Letheby, Tidy e Daniel).

Tutte queste considerazioni persuadono a non considerare, come sopra ho dichiarato, nell'agranulocitosi l'essenza della malattia e la sua patogenesi ed a non accettare l'idea di inquadrare questa forma nella stretta cornice disegnatale dapprima da Schultz, quasi come si trattasse di una entità morbosa a caratteri clinici-etiologici specifici: concetto seguito da Friedemann e da Léon, che ne ha voluto formulare, con assai deboli argomenti invero, la diagnosi differenziale con le sepsi.

Per venire al secondo punto della discussione patogenetica dobbiamo considerare l'eventuale importanza di un momento patogenetico costituzionale. Già abbiamo ricordato l'ipotesi di Hirschfeld, cui aderiscono anche Zadek e Lauter, che si tratti di reazioni anomale determinantisi in soggetti a costituzione linfatica: ipotesi che non ha trovato nè nella prima casistica di Schultz (controlli anatomo-patologici di Versé) nè in quella raccolta di poi alcun elemento di dimostrazione. Del resto l'opinione che una reazione linfemica sia legata ad una particolare costituzione linfatica è assai combattuta: ammessa da Bauer, da Jagic, da Deussing, negata da Nägeli.

Ma che nei casi nostri, caratterizzati da una forte diminuzione dei granulociti con più o meno forte aumento dei linfociti, questo reperto non rappresenti una reazione infettiva generica determinata da uno stato costituzionale, è facilmente dimostrato dall'osservazione che lo stesso soggetto, il quale ha presentato sotto l'influenza di un ignoto agente infettivo tale singolare reazione ematologica, può rispondere a breve distanza di tempo, per una infezione piogena, con una genuina leucocitosi neutrofila.

Ne abbiamo una chiarissima prova nel caso da noi osservato e sopra descritto: in questo ragazzo, in cui la malattia era decorsa con intensa linfocitosi corrispondente fino a 11.500 linfociti per mmc. e granulocitopenia (1700 polinucleari per mmc.) si osservò dopo circa due settimane, quando già numero dei linfociti e formola si riportavano verso la norma, in conseguenza di un ascesso perianale da stafilococco, pronta e tipica leucocitosi neutrofila con 11.000 gl. bianchi.

E non è un caso isolato. Si leggano i protocolli del 2° caso di Lauter (adenite suppurativa), del 5° caso di Brogsitter (effetto di una iniezione di argocromo), del 2° caso esposto da Nägeli a pag. 422 del suo Trattato (angina) del caso di Ullmann e Weiss (otite media) e se ne troveranno altrettanti esempi.

A queste osservazioni fanno riscontro altre numerose, nelle quali è dimostrato l'insorgere in una leucocitosi neutrofila in pazienti a reazione linfatica in seguito ad una infezione secondaria o ad uno stimolo sperimentale, come quello prodotto da iniezioni di sostanze leucocitogene (Sprunt e Ewans, Deussing, Wollenberg, Baader, Baar, Hopmann, Brogsitter).

Tutti questi fatti, come il ripristino completo delle condizioni normali del sangue nei casi venuti a guarigione, contraddicono all'opinione che la reazione linfatica sia dovuta ad uno stato costituzionale, così come all'ipotesi di Türk di una primitiva ipoplasia dell'apparato granulocitico.

Concludendo, alla categoria di forme che noi andiamo studiando, e che trovano la loro più evidente espressione nei casi detti di agranulocitosi noi non possiamo riconoscere le qualità di malattia determinata da un virus specifico con manifestazioni morbose costanti e caratteristiche, ma piuttosto i gradi più intensi di alterazioni ematologiche che si verificano in grado e modo diverso in molte contingenze patologiche infettive; alterazioni che son tuttavia legate non ad un momento costituzionale, ma alle particolarità dell'infezione che invade l'organismo, consistano esse in speciali proprietà tossiche o comunque patogene dei germi, o siano piuttosto dovute alle modalità di invasione.

Sotto questo ultimo punto di vista non si può a meno di riconoscere in questi casi una particolare forma clinica di sepsi, considerando che quanto più intense sono le note alterazioni ematiche, tanto più il caso acquista una fisionomia sui generis, tale da dar realmente luogo ad una entità nosologica caratteristica; ed è merito di Schultz d'averla messa in evidenza.

Basti a questo proposito ricordare la frequenza, quasi la costanza delle lesioni bucco-faringee, specialmente dell'angina, la forte diminuzione della resistenza dei tessuti esposti a infezioni esogene, da cui provengono le gravi complicanze necrotiche che abbiamo vedute, il decorso spesso rapidamente letale.

Anche nelle lesioni flogistico-necrotiche delle mucose e della cute, che sono presenti in quasi tutti i casi, non potrebbero essere riconosciuti caratteri specifici, come di manifestazioni tipiche di un virus a proprietà costanti. Esse sono infatti variabili di forma e di intensità, possono anche mancare o essere superficiali e transitorie oppure comparire tardive, quando già il quadro settico generale dura da qualche tempo (casi di Brogsitter, di Hopmann, di Leendertz). In complesso si identificano con quelle che produconsi in tutti gli stati infettivi o tossici gravi con forte depressione organica, la quale si con-

creta qui nel venir meno dell'opera dei leucociti, fattore importante di difesa locale dei tessuti.

Ed a giusta ragione suppose già Schultz e sostennero poi Friedemann e Zadek essere i processi gangrenosi conseguenti al difetto funzionale dell'apparato granulocitico. In altre parole queste lesioni — l'angina, compresa — sono anch'esse da considerare come una manifestazione sintomatica dell'infezione, o quando i processi gangrenosi prendono grave estensione, come una sua complicanza. Tanto è vero che esse presentano un'intensità proporzionale alla gravità generale della malattia.

Si potrà tutt'al più considerare tra i sintomi più strettamente caratteristici di questa sindrome morbosa, l'angina a tipo difteroide, per la sua costanza quasi assoluta e per la sua precocità, sì da lasciar supporre — senza nessun elemento di certezza però — che essa rappresenti la porta d'ingresso del virus infettante.

Ed è sotto questo riguardo che — se pure discutibile alla luce di una esatta interpretazione patogenetica — trova giustificazione per lo meno nosografica, il nome di *angina agranulocitica* adottata da qualche autore (Friedemann, Elkeles).

Ancora poche considerazioni sulla genesi delle alterazioni del sangue.

Mentre il processo della leucocitosi patologica è da tempo illustrato da numerose ricerche, ancora scarsamente studiati sono il modo e le ragioni per cui vien meno la produzione di leucociti granulosi: ed è nel materiale che trattiamo che si trovano le occasioni di questa ricerca.

L'elettiva diminuzione dei granulociti trova una conferma nell'esame del midollo osseo, fatto all'autopsia da Friedemann, da Bantz, Petri, Léon, Elkeles, Zadek, Basch, David e durante la vita, per trapanazione dello sterno, da Zadek nel suo 5° caso venuto a guarigione e da Schultz (9° caso).

È infatti sempre registrata una più o meno evidente diminuzione degli elementi granulosi del midollo, sia leucociti che mielociti; al loro posto compaiono, raggiungendo un corrispondente quantitativo o anche la prevalenza, cellule di aspetto linfoide, che gli autori designano come linfociti, linfoidociti, mieloblasti. Nei casi di Leon, di Petri, e in uno di Zadek si denunzia la scomparsa completa dei granulociti.

Schultz così descrive il reperto istologico del midollo osseo: midollo povero di cellule, con presenza di un certo numero di elementi linfoidi, di apparente natura linfocitaria, e di mieloblasti isolati, mentre mancano cellule granulose. L'apparato eritroblastico non è mai seriamente danneggiato. Numerosi i megacariociti. Reazione delle ossidasi dappertutto negativa.

Si tratta dunque di una sostituzione del tessuto mieloide interosseo con tessuto linfatico? Quantunque ci sia nota specialmente dopo le estese ricerche anatomiche di Askanazy (1915) e della sua allieva Olga Fischer (1917), la presenza di noduli linfatici nel midollo osseo (reperto positivo secondo detti Autori in 2/3 degli individui, mentre più recenti ricerche sistematiche di Mayer

e Furuta fanno ascendere a non più del 15,5 % e che resta perciò dubbio se sia da considerarsi del tutto normale) e quantunque possa essere a tale presenza ricondotta l'istogenesi di tale trasformazione senza bisogno di accettare l'idea di un processo linfadenosico, ritengo che tale interpretazione dei reperti midollari non sia da accogliersi senza ulteriori studi: importa infatti accuratamente ricercare quale parte prendano in essi gli elementi mieloidi immaturi, non granulosi, essendo noto a chi ne ha esperienza la difficoltà, specialmente nei preparati dal cadavere, di differenziare cumuli di linfociti da gruppi di eritroblasti basofili, e la quasi impossibilità di distinguere nel midollo linfoblasti da mieloblasti.

E se realmente invece di elementi linfoidi si trattasse di mieloblasti, specialmente di micromieloblasti più facili a confondersi con i primi, si potrebbe pensare che il difetto dei granulociti sia determinato essenzialmente dalla rapida distruzione continuata degli elementi midollari giunti allo stadio granuloso (mielociti, leucociti), per i quali sarebbe da supporsi una speciale sensibilità al virus infettante, senza per altro che si produca come qualche autore ritiene, un totale esaurimento involutivo dell'apparato mielopoietico, quale realmente si verifica per azione di certe intossicazioni (benzolo) o dei raggi Röntgen, del radium, del torio, ecc.

Tanto è vero che in questi casi l'apparato mielopoietico è ancora capace di una completa restitutio ad integrum della formola leucocitaria, e di fornire, sotto l'influenza di uno stimolo idoneo, quelle pronte reazioni proliferative in forma di leucocitosi neutrofila, che abbiamo sopra veduto; e tant'è vero che non è eccezionale il reperto di focolai di metaplasia mieloide nella milza: Zadek l'ha trovata in due casi (1).

Sullo studio di un caso recentemente descritto David propone un'altra soluzione al quesito: nel suo ammalato, che presentava il quadro clinico di una sepsi con agranulocitosi, non completa però, egli trovò all'autopsia un midollo ricco di cellule della serie mieloide in tutte le loro forme, mieloblasti, mielociti, leucociti e numerosi normoblasti e megaloblasti. Non presentando perciò il midollo alcuna traccia istologica d'insufficienza e non avendosi d'altra parte in vita segni di aumentata distruzione di leucociti in circolo, David pensa che l'agranulocitosi possa dipendere da un disturbo del meccanismo di penetrazione dei granulociti nel torrente circolatorio.

Spiegazione ipotetica, che potrà essere invocata per il caso speciale, ma che non illumina la generalità dei casi, nei quali la scarsezza o la mancanza dei leucociti granulosi si verifica anche nel midollo osseo, sebbene resti a

(1) *Aggiunta alle bozze di stampa* (marzo 1926). — Questa mia interpretazione riceve precisa conferma da ricerche anatomiche di Rotter pubblicate nel «Virchow's Archiv», Bd. 258, dopo ch'io consegnai il manoscritto del presente lavoro. Rotter riferisce l'esame anatomo-istologico di 6 casi tipici di agranulocitosi. Nel midollo osseo trovò scomparsa più o meno completa degli elementi granulosi e presenza di numerose forme cellulari identificabili con mieloblasti alterati da fenomeni degenerativi (vacuolizzazione, mancata reazione delle ossidasi).

questo intatta la sua facoltà specifica di produrre elementi della serie leucocitaria.

Per la qual cosa resta più verosimile l'ipotesi di un'azione dannosa esercitata dall'agente patogeno sopra l'evoluzione naturale delle cellule midollari in modo da impedirle di raggiungere il loro stato perfetto, caratterizzato dalle granulazioni specifiche del protoplasma o di produrne, ovunque esse si trovino (leucociti nel sangue, mielociti nel midollo), una rapida lisi.

Queste osservazioni ad ogni modo c'insegnano che non si può ritenere senz'altro l'agranulocitosi sinonimo di aplasia dell'apparato mielopoietico. Nella qual constatazione s'illustra il principio già da tempo sostenuto da Arneth (1), non essere sempre, come troppo semplicemente si ritiene, il grado di leucocitosi e di leucopenia una esatta e completa espressione morfologica dello stato funzionale del midollo osseo, perchè altri fattori, diremo così periferici, influenzano sensibilmente la composizione leucocitaria del sangue.

Un altro dato interessante risulta — secondo l'osservazione concorde di tutti gli osservatori — all'esame del midollo osseo, dato che rafforza le vedute ora esposte: il restare molto numerosi i megacariociti, malgrado l'involuzione del tessuto mieloide. Esso potrebbe mettersi in rapporto con il fatto che non è ridotto nel sangue il numero delle piastrine (Leon, Friedemann, Zadek, Brogsitter), per trovarvi un argomento indiretto alla genesi di queste dai megacariociti secondo Wright.

II. — *Angine monocitiche.*

Meno ricchi di riscontri e di analogie che ne aiutino l'interpretazione è quell'altro gruppo di osservazioni cui si è in principio accennato, dove la reazione ematologica consiste in un forte aumento di monociti. Anche su queste forme fu dapprima richiamata l'attenzione da Schultz nella stessa comunicazione in cui descrisse l'agranulocitosi, tenendole distinte da quest'ultima con il nome di *angine monocitiche*.

Si tratta, secondo la descrizione di Schultz, di forme di angine necrotiche o pseudomembranose, d'aspetto difteroide senza bacilli difterici, che si accompagnano a tumefazione dei gangli linfatici regionali, e in qualche caso di tutti i gangli linfatici, tumefazione della milza e dèl fegato, febbre elevata ed un caratteristico notevole aumento di monociti nel sangue.

Dopo la comunicazione di Schultz le due forme che egli aveva distinte, di agranulocitosi e di angina monocitica vennero un po' confuse e si trovano spesso nei successivi lavori che ne tentano l'interpretazione, considerate alla stessa stregua, con gli stessi elementi di critica. Ciò che non è opportuno, non possedendosi attualmente per queste affezioni insolite dati che permettano di

(1) V. anche il recente articolo *Das Knochenmark als Organ*, Deutsche Mediz. Wochenschrift, 1925, n. 33.

sistemarle con una base più sicura che quella offerta dalle loro caratteristiche anatomiche. Tanto più che anche nella loro espressione clinica i casi di monocitosi possiedono qualità proprie abbastanza differenziate.

I casi che si possono sicuramente separare da quelli della categoria prima considerata, per raccoglierli in un gruppo omogeneo ed autonomo in base ai caratteri clinici ed anatomici, sono attualmente pochi: oltre i 7 di Schultz, la letteratura non pare ne offra che 5 descritti da Baader, 6 di Sprunt e Ewans, 1 di Hopmann ed alcuni riferiti da Bloedorn e Hougthon.

Conviene però notare che una rubrica di questi casi non può essere oggi nè completa nè sicura, perchè le descrizioni consegnate alla letteratura, dato che si tratta di forme rare in cui il giudizio sugli elementi presenti nel sangue non sfugge ad una interpretazione soggettiva, non sono sempre sufficienti a qualificare la forma con esattezza. Così ad es. il caso di Türk, già dianzi citato, potrebbe forse rientrare in questa categoria.

Ecco, desunte dall'esame di tutta la casistica fin qui registrata, le note caratteristiche di questo quadro morboso, da cui sono colpiti individui giovani, d'ambo i sessi; inizio brusco, come di infezione acuta, con malessere, febbre in principio elevata, angina tonsillare a tipo pseudomembranoso difteroide, piuttosto superficiale, senza bacilli difterici, lingua patinosa, *foetor ex ore,* tumefazione dei gangli linfatici, non soltanto dei cervicali e dei sottomascellari come reazione all'angina, ma generalizzata a tutti i gruppi linfatici superficiali: tumefazione della milza e del fegato: nel sangue numero di leucociti talvolta normale (Schultz, Baader), più spesso notevolmente aumentato (Schultz, Baader, Hopmann, Bloedorn e Houghton, Sprunt e Ewans), con un'elevata percentuale di monociti: questi da cifre moderate di 27 % (Schultz), di 24-35 % (Baader), può raggiungere quelle altissime di 78 % (Schultz, Baader), di 83 % (Hopmann), mentre il resto della formola leucocitaria è rappresentato da polinucleari e da un numero relativamente minore di linfociti.

Gli elementi descritti in queste forme come monociti posseggono tutti i caratteri morfologici riconosciuti attualmente proprii di questa categoria di cellule ematiche, compreso il comportamento della reazione delle ossidasi, che pur non fornendo un carattere differenziale decisivo tra monociti e linfociti, contribuisce senza dubbio, se eseguita con tecnica appropriata, a distinguerli.

Le alterazioni ematologiche consistono perciò — e qui sta una sostanziale differenza dal gruppo dei casi studiati prima — in una monocitosi relativa di grado notevole, senza riduzione assoluta dei granulociti, e cioè senza quella inibizione alla produzione dei leucociti granulosi che è il carattere patologico più tipico dei casi precedenti.

Il decorso della malattia è per lo più alquanto protratto, con recrudescenze ripetute, ma mite, senza alcuna di quelle manifestazioni che sono frequenti nel gruppo dei casi considerati dianzi: non anemia, mai ittero, dia-

tesi emorragica, nè processi gangrenosi. La guarigione nei casi finora noti, è la regola.

Tra i diversi sintomi l'ultimo a dileguarsi è la monocitosi, che dura a lungo anche quando la febbre, l'angina, la tumefazione dei gangli e della milza sono scomparsi (v. i casi di Baader).

Come si vede, l'affezione si differenzia già per i caratteri clinici, ma più decisamente per il reperto ematologico, dalle forme considerate nel primo gruppo: essa possiede anzi, a differenza di queste ultime, che fanno una categoria piuttosto proteiforme per qualità e per grado delle manifestazioni sintomatiche e della reazione sanguigna, una fisionomia ben delineata e costante.

La ricerca etiologica, ancor più che per i casi dell'altra categoria, è risultata finora negativa: nell'essudato tonsillare mai furono trovati i bacilli difterici, mai l'associazione fuso-spirillare di Vincent, ma una flora mista non caratteristica. Negativa la R.W., sterili le emoculture, fuori causa la tubercolosi e qualunque altra infezione di natura nota.

Più oscura che nei casi della prima specie riesce anche la patogenesi, perchè manca completamente lo studio anatomico dell'affezione. Non manca però l'osservazione della capacità dei soggetti colpiti a rispondere con leucocitosi neutrofila ad uno stimolo leucocitogeno: la troviamo in uno dei casi di Schultz, per una sopravvenuta otite suppurativa, in uno di Baader, pure in seguito ad otite e in uno di Sprunt e Ewans per una tonsillite acuta. Osservazione che conferma quanto sopra si diceva, non prodursi una profonda alterazione dell'apparato granulocitico, restando integra al midollo la sua funzione citogena specifica, e mette anche qui fuori questione il momento costituzionale come determinante la singolare reazione ematica.

Singolare del resto più per la sua intensità che per la sua specie, perchè in realtà una elettiva monocitosi come espressione ematologica d'infezione è un fatto tutt'altro che unico e la più completa conoscenza che oggi si possiede dell'ematologia delle diverse infezioni lo dimostra presente, sempre però a un grado moderato, in alcune di esse, come nella malaria cronica, nel vaiolo, nella febbre da pappataci.

Cosicchè non riesce difficile, alla luce di queste nozioni, attribuire a proprietà patogene di certi virus ancor non identificati quel particolare stimolo alla monocitogenesi che in queste forme è così intenso e così duraturo.

Ciò che trova del resto riscontro anche in fatti sperimentali, in quanto è dimostrato possibile, come nelle ricerche da me comunicate nel 1915 alla R. Accademia delle Scienze di Torino (Serie II, Vol. LXV), provocare negli animali mediante stimoli adatti (in questo caso iniezioni di estratti di milza emolitica) un notevole aumento dei monociti nel sangue in dipendenza di una speciale proliferazione cellulare che producesi in seno al tessuto linfoadenoide.

E la conoscenza di questo fenomeno della monocitosi patologica viene, per così dire, a completare anche per la categoria dei monociti, che fu l'ultima ad essere definita tra i globuli bianchi del sangue, lo schema delle analogie

che si avvera in patologia tra questa e le altre due categorie di leucociti, granulociti e linfociti: schema che aveva già trovato un altro termine di parallelismo in un esemplare di leucemia monocitica quale offre la nota osservazione di Reschad e Schilling.

Torino, novembre 1925.

BIBLIOGRAFIA

ASKANAZY. Virchow's Archiv, Bd. 220, 1915.
BASCH. Folia Haematologica, 1925.
ID. Virchow's Archiv, Bd. XXXI, 1925.
BAADER. Deutsche Archiv f. klin. Med., Bd. 40, 1923.
BANTZ. Medizinische Klinik, 1923, n. 51-52.
ID. Aertzliche Verein Hamburg, 19.
BLOEDORN a. HOUGHTON. Arch. f. Intern. Med., vol. 27, 1921.
BROGSITTER. Folia Haematologica, Archiv Bd. XXXI, 1925.
CECONI. Riforma medica, 1918, n. 19.
DAVID. Medizinische Klinik, 1925, n. 33.
DEUSSING. Deutsche med. Woch., 1918.
ID. Medizinische Klinik, 1920.
DENNING. Münch. med. Woch., 1900.
EHRMANN u. PREUSS. Klinische Wochenschrift, 1925, n. 6.
ELKELES. Medizinische Klinik, 1924, n. 46.
FISCHER. Frankfürter Zeitschr. f. Pathologie, Bd. 12, 1917.
FRANK. Arch. f. Kinderheilkunde, Bd. 73, 1923.
ID. Ibid., Bd. 74, 1924.
ID. Berliner klin. Woch., 1916, n. 21.
FRIEDMANN. Medizinische Klinik, 1923, n. 41.
HINTZE. Deutsche Archiv f. klin. Med., Bd. 53.
HIRSCHFELD. Berlin. klin. Wochenschr., 1906, n. 32.
ID. Deutsche med. Wochenschr., 1922, n. 44, pag. 1496.
HOPMANN. Deutsche Arch. f. klin. Med., Bd. 142, 1923.
JÄGIC. Wiener med. Woch., 1908.
LENHARTZ. Deutsche Arch. f. klin. Med., Bd. 146, 1925.
LEON. Ibid., Bd. 143, 1923.
LAUTER. Medizinische Klinik, 1924, n. 38.
LEENDERTZ. Ibid., 1925, n. 6.
LETHEBY, TIDY a. DANIEL. E. C. Lancet, t. CCV, n. 5210, 1923.
LICHT u. HARTMANN. Deutsche Mediz. Woch., 1925, n. 37.
LÜDKE. Deutsche Arch. f. klin. Medizin, Bd. 100.
MAYER u. FURUTA. Virchow's Arch. f. allg. Path., etc., Bd. 253, 1924.
McCRAE. Brit. med. Journal, 1905.
MARCHAND. Deutsche Archiv f. klin. Medizin, Bd. 110, 1913.
MICHELI. Lezioni di Clinica medica, 1924. Ediz. Minerva medica.
NAEGELI. Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 4° Auflage, Berlin, Springer, 1923.
PETRI. Berlin. Gesellschaft f. Path. Anat., 28 feb. 1924.
RESCHAD u. SCHILLING. Münch. med. Woch., 1913, n. 36.
REICHE. Medizinische Klinik, 1925, n. 38.
SPRUNT a. EWANS. Journ. of Johns Hopkins Hospital, vol. XXXI, 1920.
STALBERG. Med. Journal a. record., 1924.
SCHULTZ. Verein für inn. Medizin, etc. Berlin, 3-VII-1922.
SCHULTZ u. JACOBOWITZ. Medizinische Klinik, 1925, n. 44.
STURSBGER. Ibid., 1912, n. 13.
TÜRK. Wiener klin. Woch., 1907, n. 6.
ULMANN u. WEISS. Deutsche Arch. f. klin. Med., Bd. 144, 1924.
VERSÉ. Verein f. inn. Medizin, etc. Berlin, 3-VII-1922.
WOLLENGERG. Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 25, 1923.
ZADEK. Medizinische Klinik, 1925, n. 19.

II.

ARCIS... LE DI S. SPIRITO IN SASSIA - SALA BACCI
Primario: Prof. ALESSIO NAZARI

Emorragie cerebrali multiple terminali
in un caso di leucemia cronica

per il dott. FILIPPO ROCCHI, assistente.

Le emorragie cerebrali terminali nelle leucemie rappresentano una evenienza non rara, come uno degli esponenti dell'eventuale carattere emorragico della malattia ed appunto in relazione con questo carattere sono più frequenti nelle leucemie acute che nelle croniche.

Queste emorragie danno luogo ad una sintomatologia clinica diversa secondo il loro numero, la loro sede e la loro estensione che sono molto variabili. Generalmente multiple, hanno sede di preferenza nella sostanza bianca degli emisferi cerebrali e cerebellari e del tronco crebrale, eccezionalmente nella sostanza grigia di queste parti, e hanno una grandezza variabile dalla minima puntiforme alla massima con distruzione anche di un intero lobo e inondazione ventricolare: fra questi estremi si possono avere tutte le dimensioni intermedie. In uno stesso caso si trovano di solito emorragie di grandēzza notevolmente diversa (Grawitz, Naegeli, Martelli, Ferrata, Benda, Bloch e Hirschfeld, Manini, Lucherini).

Ho avuto occasione recentemente di osservare un caso di leucemia cronica con emorragie cerebrali multiple terminali, che per alcune particolarità anatomo-patologiche mi è sembrato degno di esser descritto. Lo riferisco brevemente:

Anamnesi. — A. Antonio, di anni 65, da Aquila. Celibe. Bracciante. Nulla nel gentilizio. Modico fumatore e bevitore. Nell'infanzia non ha sofferto delle malattie esantematiche comuni nè di altre malattie. A 40 anni ammalò di polmonite sinistra che guarì perfetamente. Non si è contagiato di lues nè di altre malattie veneree. Il paziente all'età di 45 anni cominciò a lavorare nelle zone malariche della campagna romana; a suo dire, da quell'epoca ha sofferto tutti gli anni di periodi di febbri intermittenti diagnosticate per malariche che vennero curate insistentemente sebbene insufficientemente con la chinina.

Il paziente dall'agosto 1925 lavorava in una tenuta situata nei pressi dell'Acqua Traversa. Dall'agosto soffre di periodi di attacchi febbrili alternati con periodi di apiressia. Ha preso saltuariamente il chinino dello Stato. Due giorni prima dell'ingresso in ospedale ha avuto un forte attacco febbrile il cui inizio venne preceduto da un violento brivido di freddo. Caduta dopo qualche ora la febbre, questa non è più ricomparsa. Il paziente si sente in preda ad un diffuso senso di debolezza e astenia.

Ricovera in ospedale il 17 gennaio 1926.

Esame obbiettivo (al momento dell'ingresso). — Condizioni generali depresse. Nutrizione scaduta. Cute notevolmente pallida. Lingua detersa.

Pannicolo adiposo scarso. Si palpano nelle comuni stazioni piccoli gangli mobili, indolenti, non deformati.

Polso a pressione media, ritmico.

Respiro normale.

Temperatura afebbrile.

Pterigio bilaterale che a destra copre quasi tutta la metà interna della cornea. Blefarite.

Pupilla sinistra reagente bene alla luce e all'accomodazione.

Torace: molto sviluppato nel diametro antero-posteriore, sporgente nelle articolazioni clavicolo-sternali.

Polmoni: respiro normale.

Cuore: limiti normali. Toni conservati. II aortico rinforzato.

Addome: svasato agli ipocondri, abbastanza trattabile, indolente.

Fegato: limite superiore alla VI costola, sull'emiclaveare. Margine inferiore a circa tre dita dall'arcata. La superficie si palpa liscia, dura.

Milza: limite superiore alla VIII costola sull'ascellare media. Margine anteriore sulla linea mediana. Il polo inferiore si palpa due dita sopra il pube, durissimo.

L'esame del sistema nervoso è negativo.

L'esame delle urine rivelò l'esistenza di tracce di albumina; nel sedimento erano reperibili numerosi cilindri jalini e granulosi. Fu fatta diagnosi di malaria cronica con anemia secondaria, e fu sottoposto il paziente ad una blanda cura chinino-arsenicale. Il paziente si mantenne apirettico ed in discrete condizioni fino al giorno 23 gennaio. Alla visita mattutina di questo giorno, le condizioni del paziente precedentemente discrete apparvero improvvisamente aggravate: il sensorio era ottuso, il paziente rispondeva con difficoltà, ma adeguatamente alle domande; il polso era frequente, piccolo, a bassa pressione. Il paziente era notevolmente dispnoico; aveva tosse senza espettorato. All'ascoltazione del torace non si ponevano in evidenza sintomi di addensamento polmonare. Si ascoltavano solamente ronchi diffusi e qualche rantolo catarrale alle basi, specie a sinistra. Non si riusciva a mettere in evidenza alcun *deficit* a carico della motilità degli arti e della faccia. Temperatura: 37°.5. Nel pomeriggio la temperatura andò progressivamente aumentando fino a raggiungere 39°.2.

Sorpresi da questo improvviso aggravamento e dallo stato febbrile dell'infermo, fu praticato l'esame del sangue che diede risultato negativo per la malaria. Offrì invece il reperto di uno stato leucemico e la formula tipica di una leucemia cronica midollare.

Le condizioni già gravi del paziente andarono rapidamente peggiorando. Prima che fosse possibile di completare le ricerche ematologiche del caso, alle ore 18.30, il paziente venne colto improvvisamente da scosse tonico-cloniche a carico dei muscoli della metà destra della faccia. La testa veniva deviata ritmicamente verso destra. L'attacco si esaurì rapidamente dopo circa due minuti. Il paziente era in coma profondo.

Alle ore 19.30 si ebbe l'obitus.

L'autopsia eseguita 24 ore dopo la morte diede il seguente risultato:

Tumore cronico di fegato (gr. 2700) e di milza (gr. 2500). Reni aumentati di volume (gr. 400). Bronchite purulenta. Enfisema polmonare. Congestione ed edema polmonare del lobo inferiore del polmone sinistro.

L'esame esterno del cervello non rivelava nulla di anormale. Nelle sezioni frontali si ebbe il reperto di numerose emorragie in numero di oltre 50 aventi sede quasi esclusivamente nella sostanza bianca degli emisferi cerebrali e cerebellari e in piccolissimo numero nel tronco cerebrale.

La massima parte di queste emorragie era di figura ovoidale od ellittica, coll'asse maggiore nel senso della direzione delle fibre, a margini generalmente nettissimi. In alcune poche i margini non apparivano, così netti per la presenza all'intorno di esse di piccole emorragie puntiformi. La loro grandezza variava: alcune misuravano circa mm. 2-4 di diametro; in massima parte mi-

suravano 5-8 mm.; talune raggiungevano i 20 mm.; una raggiungeva i 30 mm. di diametro.

L'aspetto dei focolai emorragici era tale da far ritenere che fossero tutti molto recenti e che si fossero prodotti contemporaneamente.

Per la distribuzione per il numero, e per la sede delle emorragie, vedi la serie delle sezioni frontali nelle quali sono state fedelmente riprodotte (fig. 1).

L'esame anatomo-patologico del midollo spinale non ha rivelato tracce di emorragie.

L'esame microscopico del fegato, della milza, dei reni, e del midollo delle ossa ha rivelato le alterazioni caratteristiche banali di una leucemia cronica midollare.

La massima parte dei focolai emorragici venne prelevata opportunamente con parte della sostanza cerebrale circostante, fissata in formalina al 10 %, e in alcool a 96°, e sezionata sia per congelazione, sia previa inclusione in paraffina. Le sezioni vennero colorate con ematossilina-eosina, Nissl, Bleu di toluidina, ecc.

L'esame istopatologico dei preparati così ottenuti ha dato risultati che essendo uniformi nei vari focolai emorragici consentono una descrizione unica, salvo a mettere in rilievo le particolarità nei singoli casi.

I focolai emorragici di dimensioni maggiori sono costituiti da elementi morfologici del sangue fra i quali gli elementi della serie bianca sia leucocitari che mielocitari sono in confronto agli elementi della serie rossa, assai più numerosi che nel sangue circolante. La distribuzione degli elementi delle due serie nel sangue stravasato non è omogenea, nel senso che gli elementi delle due serie non sono uniformemente commisti fra loro, ma si vedono invece accumuli costituiti quasi esclusivamente da elementi della serie bianca, leucocitari, e mielocitari, circondati da accumuli costituiti quasi esclusivamente da emazie. Ne risulta un aspetto microscopico quasi variegato delle emorragie. In alcuni casi si ha l'impressione come se il focolaio maggiore risultasse dalla confluenza di focolai emorragici minori.

Nei focolai emorragici di media grandezza, la distribuzione degli elementi morfologici del sangue stravasato è più semplice nel senso che si vede un accumulo centrale quasi esclusivamente costituito da elementi bianchi della serie mielocitaria e leucocitaria circondati da un alone di vario spessore costituito quasi esclusivamente di emazie (vedi fig. 2).

Nei focolai emorragici più piccoli, di grandezza cioè inferiore a quella di un chicco di canapa, pur avendosi la stessa reciproca disposizione degli elementi che nei focolai di media grandezza, si vede che l'accumulo centrale costitutito da elementi bianchi rappresenta quasi da solo tutto il focolaio emorragico e solamente alla periferia presenta un esilissimo alone di emazie. La scarsità dell'emazie in questi piccoli focolai all'esame microscopico è tale, da far meraviglia come i focolai stessi potessero macroscopicamente presentare un netto carattere emorragico con un colorito francamente rosso.

Mentre all'esame macroscopico i limiti fra gli stravasi sanguigni e la sostanza cerebrale apparivano quasi senza eccezione nettissimi, all'esame microscopico in alcuni stravasi di dimensione maggiore e media, tale nettezza di limiti appariva diminuita, per il fatto che in immediata vicinanza della periferia degli stravasi si notava la presenza di scarse piccolissime emorragie quasi puntiformi, di figura generalmente ellittica con disposizione quasi a corona intorno al focolaio principale, costituite come i focolai medi e piccoli da un accumulo centrale di elementi bianchi e da una zona periferica di elementi rossi, oppure aventi il carattere delle ordinarie emorragie ad anello. Il numero di queste piccole emorragie periferiche appariva maggiore nei focolai emorragici più grandi.

In vicinanza di due piccoli focolai emorragici cerebellari subaracnoidali interessanti la sostanza grigia e bianca delle circonvoluzioni cerebellari si è notata una infiltrazione mielocitario-leucemica attorno ai vasi della pia e nello spazio subaracnoidale.

Lo studio accurato delle sezioni microscopiche dei vasi sanguigni diretto specialmente ad interpretare la patogenesi delle emorragie multiple descritte,

non ha rivelato alterazioni degne di nota a carico delle pareti vasali all'infuori delle limitatissime infiltrazioni leucemiche già descritte.

Eccezionalmente ho rilevato la presenza di immagini che facevano pensare ma in modo non sicuramente dimostrabile alla interruzione delle pareti di capillari sanguigni in prossimità dei focolai emorragici. D'altra parte nello spessore di alcuni focolai emorragici ho notato la presenza di capillari sanguigni che conservavano la completa integrità delle loro pareti.

In tutte le sezioni microscopiche studiate apparve invece costante il reperto di vasi capillari e di medio calibro specialmente della sostanza bianca ma anche della sostanza grigia, che presentavano un contenuto di elementi morfologici del sangue variabile: alcuni apparivano ripieni esclusivamente di elementi bianchi leucociti e mielociti così stipati da farli sembrare trombizzati (trombosi agglutinativa) senza traccia di emazie.

In altri il contenuto sanguigno pur mantenendo i caratteri del sangue leucemico, lasciava riconoscere commisti fra loro gli elementi della serie bianca e le emazie.

All'infuori delle lesioni meccaniche in corrispondenza dei focolai emorragici, l'esame microscopico non mi ha rivelato lesioni degne di nota a carico degli elementi nervosi.

L'interesse del caso che ho descritto è dato, come dicevo, dall'episodio terminale che ha determinato l'esito letale.

Dal punto di vista clinico è stata la sindrome cerebrale accompagnata da febbre che insorta repentinamente nell'infermo fino allora considerato come malarico cronico, mi ha spinto a fare l'esame del sangue diretto alla ricerca dei parassiti malarici, esame che mi ha permesso di correggere la primitiva diagnosi e di stabilire la diagnosi di leucemia cronica midollare.

L'errore diagnostico fra infezione malarica cronica e leucemia cronica non è raro nel nostro Paese dove le enormi tumefazioni leucemiche di fegato e di milza specialmente quando esiste, come nel mio caso, una storia di malaria cronica, possono venire interpretate come tumefazioni malariche degli organi stessi. Si intende però che un tale dubbio diagnostico è facilmente risolto dall'esame del sangue.

Dal punto di vista anatomo-patologico, più che il reperto di una emorragia cerebrale terminale, reperto abbastanza frequente nelle forme leucemiche, secondo la casistica della sala incisoria dell'Ospedale di S. Spirito, dove su 15 casi di leucemia (2 di acuta) (13 di cronica), è stato riscontrato in tre casi, l'interesse del mio caso è dato dalla molteplicità e dal particolare aspetto e dimensione dei focolai emorragici.

Non si trattava come nella maggior parte dei casi descritti di un esteso focolaio emorragico accompagnato da focolai minori di piccolissime dimensioni (Manini, Lucherini, Kretschy), ma bensì di un numero considerevolissimo di emorragie di dimensioni medie di forma ovoidale ed ellittica, disseminate quasi esclusivamente nella sostanza bianca degli emisferi e del tronco e con margini che all'esame anatomopatologico macroscopico apparivano nettissimi. L'aspetto anatomo-patologico di esse, confortato anche dalla storia clinica non lasciava dubbio alcuno che le emorragie si fossero prodotte in forma acuta simultaneamente.

Per la produzione delle ordinarie emorragie cerebrali per rexin, Monakow invoca i tre seguenti momenti: rarefazione del tessuto circostante ai vasi cere-

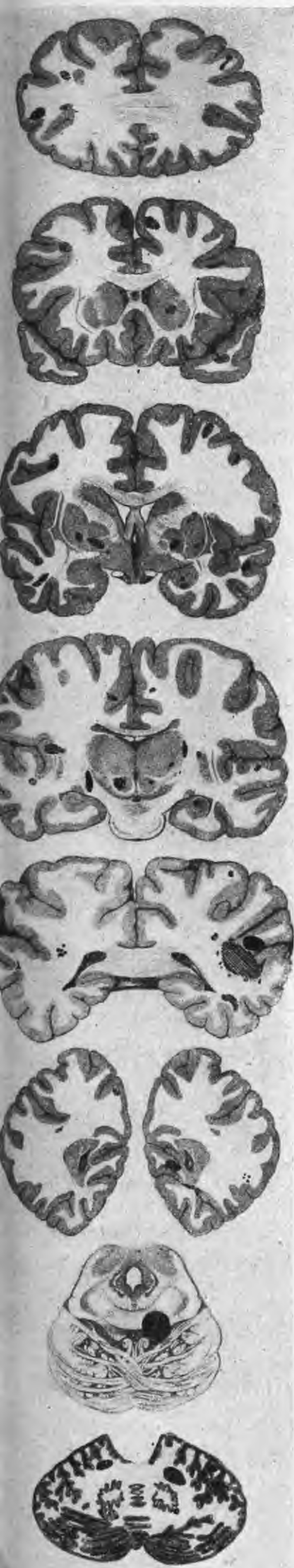
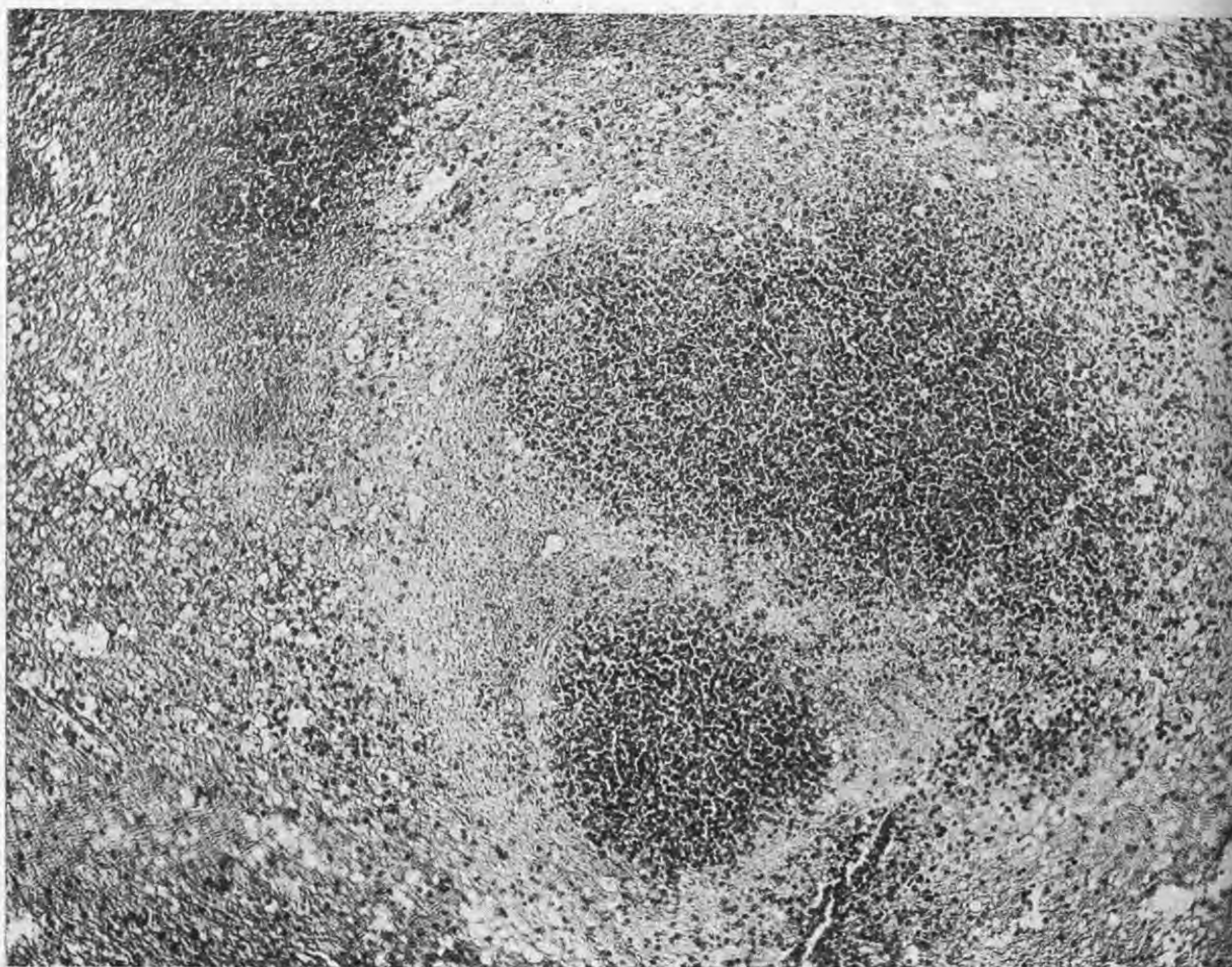
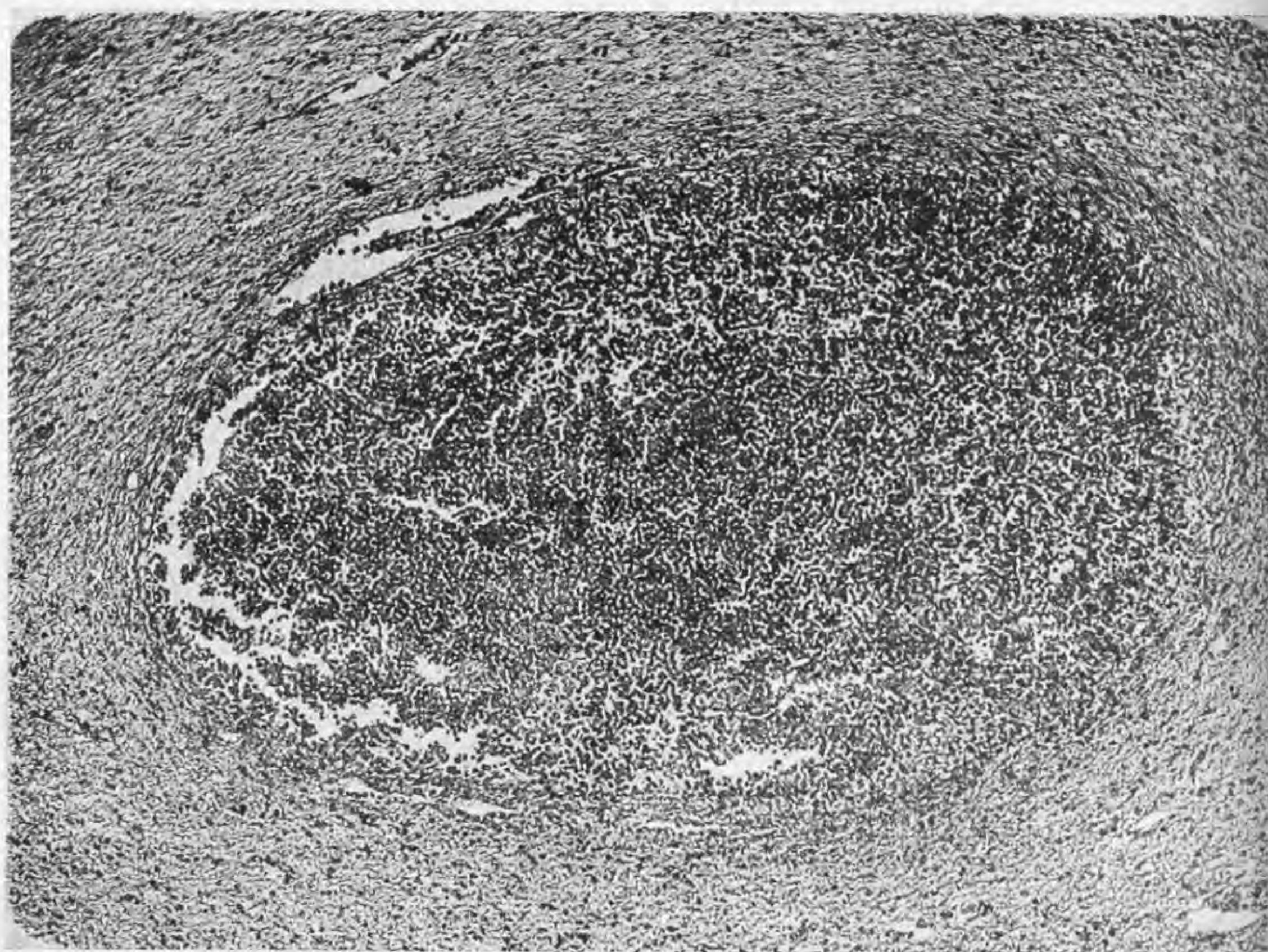



Fig. 2

Fig. 3

Fig. 1

brali; fragilità delle pareti vasali stesse; momentaneo aumento dell'azione cardiaca, interruzione del riflusso venoso, ipertensione.

Per la particolare patogenesi delle emorragie nelle forme leucemiche i varii autori (Benda, Ferrata, Martinelli, Gravitz) sono concordi nell'ammettere i tre seguenti fattori che agirebbero o isolatamente o combinati: proliferazione di elementi immaturi della serie bianca fuoriusciti dai vasi sanguigni; trombosi dei vasi stessi; rottura delle loro pareti assottigliate e infiltrate dagli elementi bianchi in via di proliferazione.

Se questi fattori e specialmente le estese trombosi vasali agglutinative di elementi bianchi immaturi, e la proliferazione di essi nella formazione dei cosidetti noduli leucemici (vedi fig. 3) possono spiegare soddisfacentemente anche nel nostro caso la molteplicità dei focolai emorragici con sede quasi esclusiva nella sostanza bianca, in rapporto colla natura terminale, nel senso di Conheim, delle arterie della sostanza stessa (Nazari, Bignami), non è altrettanto facile spiegare la contemporanea e quasi simultanea produzione dei focolai stessi.

Occorre invocare una causa generale che abbia agito simultaneamente nei luoghi di minore resistenza determinando la produzione contemporanea delle emorragie analogamente e quanto avviene nelle varie forme di porpora.

Una tale causa non può essere riferita, a mio vedere, che ad un particolare grado di discrasia sanguigna improvvisamente raggiunto.

Tale interpretazione trova un conforto nelle ricerche sperimentali di Carbone, il quale iniettando nel circolo del coniglio la polvere di licopodio otteneva con questa iniezione embolie multiple semplici di svariati vasi sanguigni. Tali embolie divenivano però emorragiche solamente quando alla iniezione di polvere di licopodio faceva seguire la iniezione endovenosa di estratto di teste di sanguisuga (1).

BIBLIOGRAFIA.

Benda. *Leukaemische Erkrankungen des centralnerven System.* Berl. Klin. Woch., 1898, 10, 229.
Bignami e Nazari. Riv. Sper. di Freniatria, vol. XLIII, 1916.
Bloch e Hirschfeld. *Lesioni nervose nella leucemia.* Zeitsch. f. Klin. Med., 1900, 32.
O' Farrel Thomas. *Acute Leukaemia with cerebral haemorragie.* Irish Journ. of med. Science, s. 5.
Ferrata. *Le emopatie.*
Grawitz. *Klinische Pathologie des Blutes.*
Ghiron *Varietà cliniche della leucemia acuta.* Policlinico, 7, 1923.
Goldstein. *Polycythämie und Hirnerweichung.* Med. Klin., 6, 1492, 1910.
Lucherini. Haematologica, 1926, II.
Manini. *Contributo anatomo-clinico allo studio della leucemia acuta.* Roma, Piaggesi, 1923.
Monakow. *Gehirnpathologie.* Wien, 1905.
Martelli. *Malattie del sangue e organi emopoietici.* Napoli.
Naegeli. *Blutkrankheiten u. Blut diagnostik.*
Spitz. *Sulle lesioni leucemiche del sistema nervoso centrale.* D. Zeitsch. f. Nervenkrank., 1901, 467.
Tapie et Cassar. *Sur deux cas de leucémie myéloïde avec complications nerveuses.*
Kretschy. Wien. med. Presse, 1878.
Zeri. *Sulla leucemia acuta.* Policlinico, 1906.

(1) Queste ricerche sperimentali mi sono state riferite verbalmente dal prof. Bignami.

III.

OSPEDALE S. GIOVANNI IN LATERANO

Un caso di morbo di Vaquez trattato con la radioterapia.

Dott. GUIDO MILANI, aiuto degli Ospedali Riuniti di Roma.

Il caso che ho studiato si riferisce ad una signorina di circa 30 anni che io ebbi occasione di osservare la prima volta circa 3 anni fa. Nulla d'importante nel gentilizio della malata, la tubercolosi bene cercata non vi figura Un fratello (ufficiale medico nell'esercito) senza precedenti morbosi morì improvvisamente durante la notte senza che si potesse stabilire la causa della morte. Nell'anamnesi personale remota della paziente figurano il morbillo senza complicazioni, e lievi affezioni bronchiali guarite presto e completamente. L'inizio dell'attuale malattia rimonta a circa 5 anni fa, quando la malata incominciò a notare che il colorito della cute del volto e delle mucose diveniva intensamente rosso, specialmente dopo surmenage fisico e intellettuale. Comparvero pure delle *poussées* di orticaria che non hanno quasi mai più abbandonato la paziente. Seguirono progressivamente intense cefalee che le impedivano il sonno, duravano quattro o cinque giorni, per ripetersi con la stessa intensità ad intervalli irregolari. Per attenuare queste cefalee, che non concedevano a nessun trattamento, e si accompagnavano a nausea, vomito e inappetenza, un medico ricorse alla morfina somministrandole fino a tre centigrammi al giorno ottenendo la diminuzione ma non la completa cessazione. Accessi di palpitazione frequenti disturbavano la malata che avvertiva anche dolori diffusi agli arti specialmente a quelli inferiori. Mentre la malata prima era di carattere tranquillo, sopravvennero uno stato di irrequietezza e di facile eccitabilità per cui era divenuta irascibile sia con i famigliari sia con le altre persone che l'avvicinavano. Prima della malattia si occupava dell'azienda domestica per cui era costretta a tenere una contabilità, durante la malattia dovette abbandonare ogni applicazione, perchè dimenticava facilmente, si stancava subito, e soprattutto perchè gli sforzi mentali anche più lievi le risvegliavano la cefalea e producevano lipotimie. Avvertiva vampe di calore al viso, il quale aveva assunto il colorito rosso intenso, le mucose delle labbra e le gingive erano divenute di un rosso violaceo e facilmente sanguinanti, i vasi della congiuntiva bulbare iniettati.

Alvo stitico, mestruazioni scarse e irregolari. Queste erano le condizioni dell'inferma quando la vidi per la prima volta.

All'esame obbiettivo presentava: condizioni generali e stato di nutrizione discreto, colorito del volto rosso porpora con numerosi vasi dilatati, le labbra e le gingive di un rosso tendente al bluastro, sanguinano con facilità, lingua umida, impatinata.

Polso 80, eguale, ritmico. Pressione alla radiale con l'oscillometro del Pachon normale. Nel collo si nota una discreta e totale ipertrofia della tiroide, non gangli latero cervicali.

Torace: di conformazione regolare, bene ed egualmente espansibile, non presenta nulla di notevole nè alla percussione nè all'ascoltazione.

Cuore: aia cardiaca scoperta ed animata da vibrazioni diffuse. Diametri normali. All'ascoltazione toni netti su tutti i focolari, leggermente rinforzati alla punta.

Addome: di volume normale, poco trattabile, non dolente.

Milza ingrandita, presenta il limite superiore all'ottava costola, il mar-

gine inferiore si palpa a tre dita oltre l'arcata costale, a superficie liscia, aumentata di consistenza, non dolente.

Fegato: nei limiti.

Ad ambedue gli arti inferiori si notano estese varici nel campo della safena interna. Esame del sistema nervoso negativo.

La reazione di Wassermann fu negativa, negativa fu pure la cutireazione Esame delle urine negativo.

Esame del sangue: Globuli rossi (al Thoma Zeiss) 12.000.000; bianchi 12.000; emoglobina (al Fleisch) 120; polinuc. neutr. 85; mononucl. gr. 3; linfociti 10; eosinofili 2.

Esame microscopico dei preparati per strisciamento, colorati col metodo Giemsa, dette: lieve poichilocitosi, e rari globuli rossi nucleati.

In queste condizioni si iniziò il trattamento radioterapico. Fu sottoposta l'inferma con apparecchio Symmetrie, S. E. 38-40, filtro 1/2 Zn più 1 Al, tubo SHS, ad una prima serie di applicazioni delle quali quattro sullo sterno. diviso in tre campi, ed una sulla colonna vertebrale.

Il 5 marzo 1923 l'a. subisce la prima applicazione, e quattro giorni dopo venne eseguito l'esame del sangue che dette circa 9.000.000 di gl. rossi che però prima della seconda applicazione erano saliti a circa 10.000.000.

Il 23 maggio 1923, circa 20 giorni dopo la prima, viene sottoposta l'inferma all'irradiazione della colonna vertebrale, divisa in 5 campi di 18' l'uno. L'esame del sangue eseguito il 28, cioè cinque giorni dopo, è il seguente: Globuli rossi 9.760.000; bianchi 6.000; Hb (Sahli) 170; V. G. 0,90.

Prima di eseguire l'altra irradiazione, il 5 giugno '23 si esegue l'esame del sangue della malata.

Globuli rossi: 8.437.000; bianchi: 4.600; Hb.: 140; pol. neutr.: 79; linfociti: 14.

Ed il 7 giugno si sottopone a nuova irradiazione sternale ed il giorno seguente si esegue l'esame del sangue.

Globuli rossi: 8.072.000; bianchi: 4.400; Hb.: 150; V. G.: 0,93.

Si esegue l'altra applicazione sullo sterno il 22 giugno, e si fanno due esami di sangue, il primo dopo 24 ore.

Globuli rossi: 7.304.000; bianchi: 6.800; Hb.: 160; V. G.: 0,91.

Il secondo dopo 6 giorni e dava:

Globuli rossi: 7.600.000; bianchi: 8.200.

Il 25 gennaio del 1924, cioè sei mesi dall'ultima irradiazione, i globuli rossi sono risaliti a circa 10.000.000, ed il 20-2-24 si torna ad irradiare lo sterno della malata, e la conta eseguita dopo non era affatto incoraggiante, infatti si trovano 10.400.000 globuli rossi che un mese dopo salgono ancora fino a raggiungere nuovamente la cifra di 12.000.000 con 8.750, globuli bianchi.

Con l'aumento degli eritrociti, la malata riavverte alcuni disturbi subbiettivi che si erano notevolmente attenuati quando il numero dei globuli rossi era disceso, e cioè cefalea, vertigini, palpitazioni.

S'iniziò allora una nuova serie di irradiazioni con filtro 1/2 m/m, di Zn più 4 A L = S R 40 cm. distanza focale 23 cm. tubo Coolidge, ma variando le ossa, e cioè non più le ossa piatte ma su quelle tubulari, e più precisamente sui gomiti e sulle tibie.

Viene eseguita una prima seduta il 21-3 di due campi alle tibie di 15 minuti l'uno, ed il 30 un'altra identica irradiazione. Il 31 l'esame del sangue dava: globuli rossi 9.600.000; bianchi 4.375, ed un mese dopo circa (2 maggio) si potè rilevare ancora una diminuzione nel numero degli eritrociti (8.000.000) con un discreto aumento dei globuli bianchi (10.000).

Il 7 giugno si sottopongono le tibie ad altra irradiazione, ed il giorno seguente si pratica l'esame del sangue, e si trova che il tasso eritrocitico è pressochè identico, mentre si rileva una diminuzione dei globuli bianchi piuttosto sensibile (circa la metà).

Siccome le condizioni dell'inferma sono molto migliorate, si decide una sosta tenendo però d'occhio il comportamento del sangue. Infatti a varia distanza, si eseguono delle conte, e precisamente il 12 luglio, cioè 35 giorni dopo

l'ultima irradiazione, in cui risultano 7.500.000 globuli rossi, ed il 6 dicembre in cui se ne contano 7.800.000 con lieve aumento della serie bianca.

La pressione al Pachon è normale.

L'8 marzo 1925, cioè dopo nove mesi dall'ultima irradiazione, si torna a verificare il tasso eritrocitico che risulta di 7.500.000 circa, prima di sottoporre l'inferma ad altre sedute, che si eseguono l'11 marzo sulle ginocchia (2 campi) il 14 si irradia il gomito destro, il 17 il gomito sinistro.

L'esame del sangue eseguito il 1° aprile 1925 è il seguente: globuli rossi 6.548.000; bianchi 5.000; Hb. 123.

L'ammalata afferma di sentirsi bene, non accusa nessun disturbo benchè abbia gradualmente riprese le sue occupazioni. In queste condizioni viene rinviata a casa, con preghiera di tornare a farsi vedere. Torna infatti nel giugno, dichiara di sentirsi abbastanza bene, di non aver seguita più nessuna speciale dieta. Si procede all'esame del sangue che è il seguente: emazie 6.030.000; leucociti 6.200; emoglobina 110.

L'esame microscopico dei preparati dette: assenza di alterazioni morfologiche delle emazie, assenza di emazie nucleate.

Formula leucocitaria: leuc. polinucl. neutr. 81 %; eosinofili 4.

Linfociti 13. Mononucleari grandi e forme di passaggio 2.

Il limite superiore della milza è nei limiti normali, il margine inferiore si palpa appena nelle profonde inspirazioni. Nel novembre u. s. ho avuto occasione di rivedere la signorina che presentava un tasso eritrocitico pressochè invariato (6.400.000) gl. r.

Colla diminuzione del numero delle emazie, del volume della milza, si è andato modificando anche l'aspetto primitivo della malata, e cioè il colorito è divenuto molto meno intenso, è quasi sparita l'iniezione vasale congiuntivale, le labbra e le gingive, non sanguinano più, oggi insomma l'aspetto della malata non desta più l'attenzione nemmeno delle persone competenti. Anche i fenomeni subbiettivi cominciarono a diminuire d'intensità e di frequenza col progredire delle irradiazioni, e prima fra tutti diminuì la cefalea, cosicchè la paziente potette subito abbandonare la morfina evitando così la tristezza di una facile assuefazione al medicamento. Sparì la facile irritabilità e la irrequietezza che le rendevano impossibili i rapporti con i famigliari ridonando così alla malata il senso della tranquillità e della fede.

Gradatamente potè tornare al lavoro e riprendere nuovamente la direzione dell'azienda famigliare, tenendo tutta la contabilità e sopportando un forte surmenage fisico ed intellettuale senza nessun disturbo. Nello scorso inverno ebbe anche una bronco-polmonite destra che superò rapidamente e bene.

Data l'entità dell'affezione e gli scarsi sussidi terapeutici, il risultato ottenuto in questo caso può dirsi veramente notevole, tanto più che dopo circa 12 mesi, i buoni risultati conseguiti permangono, i globuli rossi non tendono a risalire, i fatti obbiettivi e subbiettivi che formavano il quadro classico, sono quasi del tutto scomparsi.

Desidero ora richiamare l'attenzione su due fatti di notevole importanza, cioè sul comportamento della milza nelle varie fasi della malattia e sul differente comportamento degli eritrociti in seguito all'irradiazione delle diverse ossa, poichè, il midollo osseo e la milza, con le loro alterazioni, costituiscono la base clinica ed anatomo patologica del morbo, e si contendono il primato nella patogenesi della malattia stessa.

Benchè vi siano descritti dei casi come quello di Osler, in cui il tumore di milza non era semeioticamente rilevabile, ed uno di Cabot, in cui non si parla della splenomegalia, e mentre nella forma di Gaisbök, la milza è poco

o nulla aumentata, nel morbo di Vaquez, l'ipertrofia della milza è la regola. Varia è l'entità del tumore di milza, e mentre in alcuni casi supera l'arcata costale di due o tre dita trasverse, in altri assume delle dimensioni straordinariamente grandi da superare l'ombelicale trasversa fino a raggiungere l'osso iliaco. In genere la superficie si presenta liscia, la consistenza è pressochè normale o leggermente aumentata, poco o nulla dolente. Nel nostro caso come risulta dall'esame obbiettivo, il tumore di milza era piuttosto notevole, e non era dolente alla pressione. Nei rari reperti d'autopsia, la superficie della milza è stata rinvenuta liscia, di colorito che andava da rosso vino al bluastro, e così pure la superficie di taglio. L'organo è descritto come totalmente ripieno di sangue, così da costituire un vero serbatoio sanguigno, e vi sono state riscontrate insieme a delle grosse cisti emorragiche, infarti, alterazioni perispleniche, ecc. I follicoli in genere non erano riconoscibili. In alcuni casi della letteratura (Rendu e Widal, Moutard Martin e Lefas-Collet, Scharold, Koetlitz), fu riscontrata una tubercolosi della milza. In seguito a questo reperto si volle ricollegare la patogenesi della malattia con una affezione tubercolare primitiva della milza. Ma in seguito, quest'ipotesi, per il reperto anatomo patologico dei casi successivi in cui non fu rinvenuta lesione alcuna a carico della milza, e il quadro clinico di tubercolosi spleniche senza poliglobulia (Scharold, Winternitz, Stewart) ha perduto ogni valore. La nostra malata inoltre presentò la cutireazione negativa, come si verificò pure nei casi descritti da Preiss, Weber, Löw Popper.

L'altro elemento che rappresenta, come ho detto la base anatomo patologica della forma di Vaquez, il midollo osseo, mostra alla autopsia, importanti alterazioni, sul reperto, sull'interpretazione e sul valore patogenetico delle quali tutti gli autori concordano.

La sezione longitudinale delle ossa lunghe, mostra la trasformazione rossa del midollo, trasformazione totale, in quanto solo raramente sono state trovate delle isole di midollo grasso. L'aspetto è stato descritto simile a quello del midollo infantile, e per la intensa tonalità del rosso, a quello dell'anemia perniciosa (Weber e Wotson, Türk, H. Hirschfeld, Breur, Müleur, Glassner, Blumenthel, Goldstein, Lommel, Eppinger). In un solo caso descritto da Russel alla sezione del femore si trovò il midollo di aspetto normale.

Il reperto ematologico, quello clinico ed anatomo patologico della milza e del midollo osseo, rappresentano la base di alcune ipotesi emesse circa la patogenesi del morbo di Vaquez.

Alcuni autori ammettono anche che vi partecipino in maniera più o meno notevole disturbi di natura endocrino simpatica.

Per rendersi conto del meccanismo patogenetico del morbo, si pensò che l'equilibrio normale fra neoformazione e distruzione dei globuli rossi, fosse rotto, nel senso che la milza, organo eminentemente eritrolitico, fosse più o meno insufficiente alla sua funzione, determinando così la poliglobulia.

A conferma di ciò vi erano le osservazioni ripetute di un aumento di globuli rossi in seguito alla splenectomia (Asher e Vogel), e i casi già ricordati di tubercolosi splenica con poliglobulia, e l'osservazione di Eppinger, che riscon-

trò scarso il contenuto della milza in emosiderina. Ma per le ragioni già esposte la tubercolosi splenica non fu tenuta più oltre in considerazione, la poliglobulia consecutiva alla splenectomia, è stato dimostrato che è sempre passeggera, e solo raramente avrebbe avuta la durata di qualche anno. Rimaneva l'osservazione di Eppinger, limitata a due casi, osservazione certo di notevole valore, ma non sufficiente da sè sola a costituire un valido argomento a sostegno della teoria della ipoeritrolisi splenica, contro la quale parlano i reperti di Hirchfeld il quale in due osservazioni personali potette accertare che nella milza avveniva anche un forte aumento della eritrofagia.

Nel nostro caso, il comportamento della milza in rapporto alle oscillazioni degli eritrociti in seguito alla terapia applicata, apporta un notevole contributo clinico per escludere che la causa patogenetica del morbo sia determinata dalla diminuita eritrolisi, o da una lesione splenica primitiva.

Infatti, si diresse l'azione terapeutica assolutamente al di fuori della milza, e si esercitò con i raggi un'azione deprimente, distruttiva, su un organo (midollo delle ossa lunghe) che si riteneva unico responsabile della poliglobulia, per avere assunta, come espressione patologica, la primitiva funzione eritropoietica in uno stato di tumultuosa, continua iperproduzione.

Si ottenne, infatti, la diminuzione dei globuli rossi a cui seguì parallelamente la diminuzione del tumore splenico, che si ridusse in limiti fisiologici, e vi si mantenne, col ritorno e la persistenza degli eritrociti alla cifra quasi normale.

Ma pur potendo stabilire, che la milza non è responsabile del quadro clinico, e non rappresenta la causa patogenetica della malattia, non si può però escludere che vi partecipi in maniera indiretta, ed assuma secondariamente una parte non del tutto trascurabile.

Secondo recenti studi di A. Bolaffi vi sarebbe un rapporto fra milza e midollo per quanto riguarda la funzione emolitica ed il ricambio del ferro, nel senso che il midollo reagisce all'iperemolisi splenica, iperattivando la formazione di globuli rossi. Mie ricerche personali in corso circa i rapporti fra la milza ed il midollo osseo, mi permettono fin da ora di affermare che la milza esercita indubbiamente sul midollo un'azione eccitante alla produzione degli eritorifici, mentre l'esperienze di Klemperer e Hirschfeld, attribuiscono ad essa anche una funzione regolatrice dell'eritropoiesi.

Pur non potendo sostenere che come base della malatti di Vaquez vi sia la sola insufficienza degli organi deputati alla distruzione degli eritrociti non si può del tutto escludere che una relativa insufficienza da parte di questi stessi organi vi sia realmente.

Fu emessa anche l'ipotesi che il sangue di questi malati contenesse delle sostanze capaci di stimolare l'eritropoiesi, basata sull'aumento degli eritrociti in seguito ad iniezioni di siero di policitemici in malati di anemia perniciosa.

Ma l'osservazione sembra limitata solamente a qualche caso. Io iniettai in una bambina affetta da anemia perniciosa, il sangue della nostra malata ripetutamente, senza ottenere il benchè minimo miglioramento del tasso eritrocitico.

Nè maggiore fortuna ha avuto la teoria della diminuita capacità del globulo rosso di fissare l'ossigeno, per cui l'aumento del numero degli eritrociti sarebbe un fenomeno di compenso, come nel meccanismo della cianosi nei vizi congeniti di cuore, descritto da Arcangeli.

Rari reperti, di alte percentuali di eritrociti nel morbo di Addison nella tetania, e nel morbo di Flajani, fecero sorgere l'ipotesi che alla formazione del quadro morboso della policitemia partecipassero in modo più o meno notevole disturbi di natura endocrina. Mansfeld iniettando il secreto della tiroide ha potuto infatti provocare nei cani e nei conigli una poliglobulia che ha raggiunto anche gli 8.000.000, mentre in conigli tiroidectomizzati trasportati in alta montagna non riscontra poliglobulia.

Secondo esperienze di Asher e Dubois, in seguito alla tiroidectomia si riscontra nel coniglio uno stato anemico più o meno marcato.

Perciò, se disturbi di natura endocrina, e simpatica (costituzione vagotonica di Pittaluga) si accompagnano in qualche caso alla poliglobulia, non possono però certo essere ritenuti come determinanti della malattia stessa.

Nei casi venuti all'autopsia si può ritenere costante il reperto della trasformazione rossa del midollo, con evidenti i segni della iperattività funzionale, trasformazione e iperattività che rappresentano le basi anatomo patologiche dell'eritermia.

E questa teoria midollare, è confortata anche dall'accertamento di un'eritropoiesi aumentata, dimostrata per mezzo della puntura del midollo eseguita *intra vitam* da Watson, Wemyss, ed anche da Gibson.

In seguito all'efficacia del trattamento delle leucemie con i raggi Röntgen, si pensò di applicare lo stesso mezzo di cura alla policitemia. Le applicazioni fatte sulla milza mentre alcune volte non apportarono nessun miglioramento come in un malato dello stesso Vaquez, altre volte, come nei casi di Begg e Lutembacher la conseguenza fu un aumento nel numero degli eritrociti. Noi dirigemmo l'azione terapeutica sul midollo osseo. Tuttavia le ossa sottoposte all'irradiazione, non si comportano allo stesso modo e rispetto alle modificazioni del tasso eritrocitico, e alla persistenza di risultati conseguiti.

In fatti, in seguito alle irradiazioni applicate sulle ossa piatte, sterno, e colonna vertebrale, si ebbe, è vero, una notevole diminuzione dei globuli rossi, e rispettivamente dell'emoglobina, con miglioramento dei disturbi subbiettivi, e diminuzione del tumore di milza, ma dopo pochi mesi la cifra degli eritrociti era nuovamente risalita, e la malata riavvertiva i disturbi che prima erano quasi scomparsi.

Le irradiazioni sulle tibie e sulle ginocchia, determinarono la diminuzione dei globuli rossi e contemporaneamente dei disturbi subbiettivi e del tumore di milza, ma i risultati conseguiti questa volta con l'applicazione su queste ossa, si mantennero, e si mantengono tuttora a distanza di un anno. Ciò conferma l'ipotesi che l'elemento incriminato, l'organo responsabile del reperto ematologico, e del quadro clinico della malattia, è il midollo delle ossa lunghe. Le ossa spongiose devono anche esse risentire l'eccitamento dell'elemento etiologico sconosciuto, ma, o solo in maniera indiretta, o più lievemente.

I globuli bianchi, nel nostro caso, hanno subito delle oscillazioni più o meno sensibili, senza però destare preoccupazione mentre in un caso descritto da Ghiron, gli elementi della serie bianca assunsero un tale sviluppo, da cambiare totalmente il quadro di una leucemia.

Quanto tempo durerà il grande miglioramento conseguito dalla nostra malata? È difficile prevederlo, perchè pochi sono in genere i casi di morbo di Vaquez, pochissimi quelli sottoposti alla cura radioterapica delle ossa, rari quelli seguiti da notevole miglioramento.

D'altra parte di quali altri mezzi disponiamo per alleviare più o meno durevolmente i gravi disturbi di questi malati? La splenectomia, primitivamente eseguita e basata su un errato concetto patogenetico fu abbandonata ed oggi è sconsigliata da tutti, il metodo dei piccoli salassi di Rosemgart, nè più tardi i salassi generosi dettero nessun incoraggiante risultato.

Chauffard e Troisier, ottennero in un caso una passeggera diminuzione della poliglobulia, adoperando il citrato di sodio alla dose di 1 gr. per giorno. Così i preparati mercuriali arsenicali, ed il benzolo, furono senza alcun effetto.

Recentemente Rosenfeld ha praticato una serie di iniezioni intravenose di Torio X, ottenendo solamente un discreto successo. Finalmente Gaisboek vorrebbe sostituire senz'altro all'irradiazione la eliminazione completa del midollo, ma per ora non sono stati descritti casi in cui questo ardito concetto è stato applicato.

Nessuno dunque di tutti questi mezzi ha dato mai incoraggianti risultati, mentre la radioterapia bene applicata, opportunatamente condotta, ed accuratamente sorvegliata rappresenta l'unica terapia che può essere impiegata per apportare un grande e duraturo sollievo alle sofferenze di questi malati, e determinare un arresto più o meno lungo dell'evoluzione del morbo ritenuta fatale.

BIBLIOGRAFIA.

Arcangeli U. *La genesi della cianosi nei vizi congeniti di cuore nelle altre malattie cardio-polmonari.* Bollettino della S. Lancisiana, fasc. 1, 1899.

Arcangeli U. *Sulla dottrina della cianosi.* Le Malattie del cuore, 1921-1923.

Ascoli M. *Intorno alla sindrome poliglobulia con tumore di milza e cianosi.* Riforma Medica, n. 51, 1904.

Bolaffi A. *La milza considerata nei suoi rapporti con la funzione emopoietica.* Arch. de Patol. e Clin. Med., febbraio 1925; Rivista Ospedaliera, luglio 1925.

Cova A. e Bono G. *Contributo allo studio dell'iperglobulia con splenomegalia e cianosi.* Policlinico, Sez. prat., n. 31, 1907.

Dionisi A. *Lezioni.* Anno Accademico 1926.

Ferrata. *Le emopatie.* Soc. Ed. Libr.

Foà. *Trattato di Anat. patol.* Soc. Ed. Torin., 1920.

Levi. *Sopra un nuovo caso di policitemia rubra.* Rivista critica di Clinica medica, Firenze 1906.

Martelli. *Le malattie del sangue e degli organi emopoietici.* Unione Tipografica Editrice Torinese, 1913.

Reitano D. *La mielosi eritroleucemica,* Napoli 1923.

Rummo. *Emopatie splenomegaliche.* Riforma Medica, 1916.

Arnsberger. *Primäre Polyglobulie.* Münch. med. Wochenschr., 1917, S. 814.

Anders J. M. *Chronic polycythaemia and cyanosis with enlarged spleen (Vaquez's disease).* American Journal of Med. Sciences, vol. 132, n. 6.

AUBERTIN. *Les polyglobulies.* Arch. des maladies du coeur, des vaisseaux et du sang, feb. 1913.
BESANÇON F. et LESOURD L. *Maladies du sang.* Pathologie Médicale.
E. SERGENT, RIBADEAU, DUMAS. A. Maloine, éditeurs, Paris 1923.
R. BLUMENTHAL. *Sur l'origine myélogène de polycythémie.* Arch. de Méd. experim. et d'anatomie pathologique, n. 5, sept. 1907.
BÖTTNER. *Zur Rontgentherapie der Polyzythämie usw.* Dtsch. med. Woch., n. 3, 1920.
BÖTTNER. *Zur Rontgentherapie der Polyzythämie mit besonderer Berücksichtigung der Frage der Heilung.* Dtsch. med. Wochenschr., 1921, n. 27.
BREUER. *Polyzythämie mit Miltztumor.* Wen. ges. f. inn. Med., 8 dez. 1903.
BRIEGER und FORSCHBACH. *Zur Pathologie der Erträmie.* Klin. Wochenschr., 1922, n. 17.
CABOT R. Boston Med. and Surg. Journal, 1899.
COMESATTI. *Polycythemia rubra.* Accad. Padov., 1 nov. 1910.
COMINOTTI. *Hyperglobulie und Splenomegalia.* Wien. klin. Woch., n. 39, 1900.
FAINSCHMIDT. *Ueber den Symptonmenkomple der Polycythaemia rubra cum cyanosi u. splenomegalie.* Charkowsky Med. Jour., Bd. 3, n. 4, 1907.
GAISBÖCK. *Diagnose und Therapie der primären Polyzthaemie.* Klin. Wochenschr., 1923, 15.
GLABNER K. *Beitrag zur Pathologie der Polycythaemie rubra.* Wien. klin. Wochenschr., n. 49, 1906.
GUGGENHEIMER. *Röntgenbehandlung der Polyzthämie.* Zeitschr. f. Physik u. diätet Therap., Bd. 22.
VON HERAUSGEGEBEN-A. SCHITTEHELM. *Handbuch der Krankheiten des butes und der blutbildenden organe (Haemophilie Haemoglobinurie haematoporphyrie).* Verlag von Julius Springer, Berlin 1925.
HOCHAUS. *Ueber einen Fall von Miltztumor und Hyperglobulie.* Allg. ärtzl. Verein zu Köln, 27 Juni 1904; Münch. med. Woch., 1904.
HÖGLER. *Ein Beitrag zur Symptomalogie Pathogenese und Radiumtherapie der Erythramie.* Wien. Arch. f. inn. Med., Bd. 14.
HOWARD. *A case of Polycthaemia.* Journ. of Amer. medé Assoc., oct. 10, 1908.
HURWITZ and FALCONER. *The value of Roentgen Rays in the treatment of Polycythaemia vera.* Journ. of Amer. med. Assoc., vol. 19, 1918.
ISAACS. *Pathologic Physiology of Polycthaemia vera.* Arch. of Internal Med., 1923, n. 31.
JACOBS. *Zwei weitere Beiträge zur Primären Polyzthaemie und deren Genese.* Münch. med. Wochenschr., n. 44, 1912.
LUEDIN. *Zur Röntgentherapie der Polycythaemia rubra.* Strahentherapie, Bd. 10, und Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 84.
LUTENBACHER. *Un cas d'erithrémie (maladie de Vaquez) à forme splénomégalique typique.* Bull. et mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 14 mars 1913.
MCLESTER. *Benzol in the treatment of polycythaemia rubr.* Journ. of the Americ. med. Assoc., 1914.
MOSENTHAL. *Die Behandlung der Polyglobulie mit Röntgenstrahlen.* Med. Klinik, 1923, n. 33 u. 34.
MOUTARD, MARTIN et LEFAS. Bull. de la Soc. Méd. des Hôpitaux, 1899.
OSLER. *Maladie de Vaquez.* Lancet, 18 jan. 1908.
W. OSLER. American Journal of Med. Science, 1903.
PICK, BONAMOUR et CRENIEU. *Sur un cas de maladie de Vaquez.* Soc. Medic. des Hôpit. de Lyon, 6 juni 1911.
W. PICK. *Demonstration eines Fales von Vaquezscher. Eryträmie mit Milzschwellung Zyanose und Kleinsten Petechien.* Ges d. Aerzte in Wien., 20 juni 1912; Wien. klin. Wochenschr., n. 26, 1912.
RENDU et WIDAL. Bull. de la Soc. Méd. des Hôpitaux, 1899.
ROSENGART. Milt. aus den Grenzgeb. d. Med. u. Chirurgie, 1903.
W. TÜRK. Wien. klin. Woch., n. 6-7, 1904.
VAQUEZ. *Hyperglobulie et Splenomegalie.* Bull. Soc. méd. des Hôpit. de Paris, 1889.
VAQUEZ. *Sur une forme spéciale de cyanose s'accompagnant d'hyperglobulie excessive et persistante.* Compte-rendus Soc. de Biol., 1892; Sémaine Médicale, 1892.
VAQUEZ et LAUBRY. *Des symptomes douloureux de l'erythrémie.* Soc. méd. des hôp. de Lyon, juin 1911.
WATSON-WEMYES. *A case of Vaquez disease.* Brit. Med. Journal, april 1913.

IV.

Ospedale Policlinico Umberto I in Roma — VII Padiglione
Primario: Prof. U. Arcangeli.

Il valore della enzimoreazione nella siero-diagnosi della sifilide

per il dott. Tommaso Lucherini, aiuto medico.

Sivori e Rebaudi, partendo dal principio da loro affermato in seguito ad una serie di lunghe ricerche, che cioè la molecola albuminoidea durante il suo processo disintegrativo non perde la sua specificità neppure quando ha raggiunto lo stato di aminoacido, hanno voluto dare sviluppo a due nuovi metodi di indagine biologica da essi stessi denominati *sinforeazione* ed *enzimoreazione*. La prima è stata poco coltivata nelle ulteriori ricerche, e poco adottata nelle applicazioni pratiche, ma tuttavia ha giovato molto alla conoscenza ed allo studio dell'enzimoreazione che è più fine e più completa. I suddetti AA. sono partiti dal presupposto che i sieri posseggono dei fermenti che hanno proprietà digestive sia verso gli elementi cellulari dei varii organi in istato di disfacimento e di eliminazione tanto fisiologico che patologico, sia verso i differenti alimenti e sia infine verso quelle albumine di origine batterica che possono trovarsi nell'organismo animale. Ora Sivori e Rebaudi per mezzo della enzimoreazione hanno voluto mettere in evidenza i fenomeni digestivi che si svolgerebbero quando si mettono gli antigeni, rappresentati appunto da elementi cellulari, da batteri e da alimenti, a contatto col siero in virtù dei poteri fermentativi in esso contenuti.

A tali antigeni preparati con metodo speciale i detti AA. si sono studiati di dare una fisionomia biochimica particolare fra il peptone e l'aminoacido, allo scopo di poter consentire anche il rilievo delle minime attività fermentative esistenti in una piccolissima quantità di siero, poichè dette attività fermentative non potrebbero avere influenza sulle molecole albuminoidee nella loro interezza. In realtà questo procedimento diversifica alquanto dalla nota reazione di Abderhalden, poichè in detta reazione il siero si trova a contatto con albumine costituite biochimicamente ancora come tali, e nella quale è necessaria la prova dialitica.

I varii antigeni adoperati sono stati chiamati indifferentemente anche

estratti o *disintegrati*. Per mettere in evidenza i prodotti della digestione, ossia gli aminoacidi che si sono venuti formando nel mestruo costituito dal siero e dall'antigene, è stato adottato un procedimento colorimetrico fornito dalla ninydrin, che è idrato di trichetoidrindene. Ora la lettura dei risultati è basata sulla diversa intensità di colorazione (color viola), indice della maggiore o minore quantità di aminoacidi formatisi nel processo digestivo. Questa diversa intensità di colorazione può essere generalmente apprezzata con la vista, ma per essere più sicuri e precisi, e per rilevare sfumature di colore tenuissime, con una esattezza numerica, si può adottare il colorimetro di Kruss.

L'enzimoreazione specialmente in questi ultimi tempi ha avuto una larga e pratica applicazione ed è stata studiata quale metodo di diagnosi biologica nelle infezioni tifiche e paratifiche, nella difterite, nella rabbia, in alcune micosi ed in particolar modo nell'infezione tubercolare.

È stata anche eseguita la enzimoreazione su sieri di nefritico, di cardiaco e di epatico, partendo dal concetto che l'organismo durante la necrobiosi patologica svolge un'azione disintegrativa verso i detriti cellulari mediante la formazione di fermenti a carattere specifico per le cellule del rene, del cuore e del fegato. Inoltre dalla lettura dei risultati dell'enzimoreazione si può trarre non solo un significato diagnostico, ma anche prognostico, perchè detta reazione a seconda della diversa intensità di colorazione viola, (indice della maggiore o minore quantità di aminoacidi svoltisi dal processo digestivo per opera dei fermenti contenuti nel plasma) viene ad esprimere il grado del potere reattivo dell'organismo di fronte all'infezione subita. Infatti Sivori e Rebaudi sostengono che una forte quantità di fermenti specifici contenuti in un siero (e quindi enzimoreazione intensa) ha significato di notevole grado di reagibilità organica, e quindi permette una prognosi che sarà tanto migliore quanto maggiore sarà il quantitativo di fermenti.

Rebaudi nel 1923 volle provare l'enzimoreazione nella sifilide, e per superare l'ostacolo derivante dalle note difficoltà colturali dello spirocheta, onde ottenere il relativo disintegrato di cultura quale materiale antigene, pensò di servirsi del fegato di feto sifilitico come di un organo contenente in gran quantità gli spirocheti. Ma in questo, oltre le eventuali reazioni specifiche, si sarebbero presentate reazioni generiche rappresentate dagli elementi cellulari epatici scissi dai fermenti contenuti nel siero e sarebbe stato impossibile distinguere la parte spettante allo spirocheta da quella dovuta alle cellule epatiche. Si pensò allora per superare tale difficoltà, che dal raffronto del contenuto in aminoacidi esistenti nel mestruo contenente antigene di fegato di feto sifilitico più siero in esame con quello rilevabile in un altro mestruo dove al siero veniva unito antigene di fegato normale, potesse mettersi in evidenza quel tanto di differenza da ottenere un risultato apprezzabile.

Rebaudi in seguito alle sue osservazioni sostiene la specificità dell'enzimoreazione, poichè in numerose prove (160 esami) hà potuto vedere una costante negatività nei sieri di soggetti non sifilitici; ha invece rilevato un parallelismo

assai costante colla Wassermann, al cui confronto anzi secondo l'autore l'enzimoreazione appare più sensibile, e quasi sempre è in armonia con i reperti clinici. Hurmuzache della Clinica Pediatrica di Milano ha recentemente (1925) studiato i rapporti fra l'enzimoreazione e la R. W. con particolare riguardo ad alcuni casi di individui clinicamente luetici, in cui la W. R. fu negativa e l'enzimoreazione positiva. Lionetti (1925) ha anche studiato detta reazione esperimentando numerosi sieri appartenenti esclusivamente ad individui luetici o sospetti, ed ha concluso affermando di aver avuto ottimi risultati di positività superiori alla stessa R. W. della quale l'enzimoreazione è più sensibile, specie nella lues di antica data.

Ho voluto sperimentare anche io l'enzimoreazione nella sifilide e pertanto ritengo opportuno riferirne *la tecnica*:

È una reazione abbastanza facile che si può praticare in due modi: col così detto metodo a caldo e col così detto metodo a freddo. Ho scelto il procedimento della enzimoreazione a freddo che è quello più recente, più semplice e pratico ed attualmente più adottato.

Materiale occorrente per *l'enzimoreazione a freddo*:

a) Pipette graduate al centesimo di cc.

b) Provette da agglutinazione: (queste debbono essere tutte di ugual calibro ossia di mm. 8 e mezzo).

c) Soluzione normale di soda.

d) Cartine reattive al fornasole.

e) Soluzione all'1 % di ninydrin.

f) Siero in esame.

g) Antigeni diagnostici.

Questi ultimi sono mantenuti acidi per la conservazione. Per la reazione è necessario renderli alcalini. Si aggiunge quindi goccia a goccia soluzione di soda, saggiando ogni volta con le cartine, sino ad ottenere una alcalinità di modico grado. Quindi si passa alle prove preliminari su cinque provette.

1ª Provetta: Si mettono 2/10 di c.c. del siero in esame con 1, 2 c.c. dell'antigene di fegato sifilitico e si aggiungono 2, 6 c.c. di acqua distillata, ossia q. b. per fare 4 c.c. Questa è la prova cosidetta di reazione.

2ª Provetta: Si opera allo stesso modo, adoperando come antigene l'estratto di fegato normale. Questa è la prova di confronto.

3ª Provetta: Si mettono 2/10 di c.c. di siero in esame con 3,8 c.c. di acqua distillata.

4ª Provetta: Si pone 1,2 c.c. della diluizione dell'estratto di fegato di feto sifilitico con 2,8 c.c. di acqua distillata.

5ª Provetta: Si opera allo stesso modo, sostituendo all'estratto di fegato sifilitico il fegato normale. Queste tre ultime sono le prove di controllo.

Fatto ciò si lasciano le provette a temperatura ambiente, possibilmente lontane da sorgenti di calore, e dopo 24 ore si eseguisce la lettura. La reazione sarà positiva quando il fenomeno reattivo (colorito violetto) della ninydrin sugli aminoacidi della prima provetta, contenente l'antigene di fegato di feto sifilitico, sarà più intenso di quello della seconda (fegato sano).

Sarà invece negativa, quando la reazione degli aminoacidi della seconda provetta sarà eguale o più forte di quella della prima. Un colorito bianco-bluastro non ha significato; ha solo valore il colore violaceo in tutta la sua gamma, dal pallido al viola intenso.

È necessario tener presente di usare scrupolose regole di proprietà e di pulizia nei tubi di saggio e pipette; i reagenti devono essere freschi, ed i sieri non emolizzati, non chilosi. La titolazione dei singolli disintegrati di organi è data dall'Istituto Maragliano di Genova.

I vantaggi dell'enzimoreazione a freddo, a parte la costante identicità di risultati con l'enzimoreazione a caldo, sono quelli di poter compiere la prova in un unico tempo, di poter fare a meno del termostato, di evitare l'ebollizione, e di poter prelevare una minore quantità di siero occorrente.

Ho sottoposto ad esame *62 sieri* di infermi degenti nel VII Padiglione, controllando contemporaneamente l'E. R. con la reazione Wassermann eseguita nel suo metodo originale.

L'enzimoreazione è stata eseguita parallelamente alla W. R. su sieri prelevati quasi sempre nello stesso giorno.

Per apprezzare il valore siero-diagnostico e studiare sopratutto la specificità dell'enzimoreazione ho voluto esaminare sieri di individui non luetici ed in special modo sieri di pazienti affetti da processi morbosi a carico del fegato (cirrosi epatica, colelitiasi, tumori del fegato), allo scopo di osservare in questi casi l'eventuale insorgenza di reazioni generiche, rappresentate dagli elementi cellulari epatici scissi dai fermenti contenuti nel siero.

Riassumo in un quadro sintetico i risultati delle mie reazioni:

N.	Cognome, Nome, Età	Diagnosi	Enzimoreazione	W. R.	Osservazioni
1	G. V., a. 16	Tonsillite follicolare	Negativa	Negativa	—
2	G G., a. 39	Stenosi aortica	Negativa	Negativa	—
3	P. L., a. 45	Lues. Insufficienza aortica arteriosa	Negativa	Pos. completa (+ + +)	—
4	T. N., a. 53	Lues cerebri; oftalmologia parziale D.	Positiva	Pos. completa (+ + +)	Si pratica una serie completa di neosalvarsan, e varie iniezioni endovenose di cianuro di mercurio. Si ripetono a questo infermo, dopo la detta cura, le reazioni i cui risultati si leggono sotto al N. 5
5	T. N., a. 53	Lues cerebri; oftalmologia parziale D.	Positiva (color viola poco intenso)	Ritardo nell'emolisi	Dopo la cura (Vedi sopra, N. 4)
6	S. G. B., a. 48	Amebiasi intestinale	Negativa	Negativa	—
7	L. A., a. 29	Colelitiasi; ittero	Positiva	Negativa	—
8	M. D., a. 28	Stenosi mitrale	Negativa	Negativa	—
9	M. G., a. 41	Cistite cronica	Negativa	Negativa	—
10	S. E., a. 60	Colelitiasi	Positiva	Negativa	—
11	A. E., a. 36	Rene D. migrante	Negativa	Negativa	—
12	T. R., a. 12	Stenosi ed insufficienza mitrale	Negativa	Negativa	—
13	M. A., a. 35	Nefrosi luetica	Negativa	Pos. completa (+ + +)	—
14	R. L., a. 58	Lues. Sindrome miocarditica cronica	Positiva	Pos. completa (+ + +)	Si pratica una serie completa di neosalvarsan, e si ripetono dopo la cura le reazioni, i cui risultati si leggono qui sotto al N. 15
15	R. L., a. 58	Lues. Sindrome miocarditica cronica	Negativa	Negativa	Dopo la cura (Vedi sopra, N. 14)
16	A. D., a. 62	Lues. Insufficienza aortica arteriosa. Iposistolia	Negativa	Pos. completa (+ + +)	—
17	T. G., a. 36	Morbo di Pott	Negativa	Negativa	—
18	P. M., a. 28	Colelitiasi	Positiva	Negativa	—
19	M. G., a. 30	Lues secondaria con manifestazioni eruttive diffuse	Negativa	Pos. completa (+ + +)	—
20	E. A., a. 60	Cancro piloro. Metastasi al fegato. Occlusione vie biliari. Ittero	Positiva	Negativa	—
21	P. C., a. 21	Tubercolosi polmonare. Pleurite destra. Avvelenamento da veronal. Lues	Positiva	Positiva (+ +)	—
22	B. M., a. 18	Colelitiasi	Positiva	Negativa	Intensa urobilinuria
23	C. G., a. 44	Aortite luetica	Positiva	Pos. completa (+ + +)	—
24	P. Z., a. 57	Lues; ipertensione	Positiva	Positiva (+ +)	—
25	A. A., a. 24	Colelitiasi	Positiva	Negativa	Colesterinemia: 1,20 ‰

N.	Cognome, Nome, Età	Diagnosi	Enzimo-reazione	W. R.	Osservazioni
26	C. G., a. 55	Postumi di emiplegia sinistra. Sindrome miocarditica	Positiva	Negativa	—
27	M. G., a. 47	Cisti del pancreas operata. Lues	Positiva	Positiva (+ +)	—
28	L. M. S., a. 62	Colelitiasi	Positiva	Negativa	—
29	S. C., a. 42	Isteria	Negativa	Negativa	—
30	G. G., a. 67	Cirrosi epatica	Positiva	Deb. positiva (+)	—
31	D. D., a. 44	Tumore midollare	Negativa	Negativa	—
32	R. P., a. 40	Bronchite cronica. Enfisema polmonare	Negativa	Negativa	—
33	Z. S., a. 41	Lues. Nefrite cronica. Iposistolia	Positiva	Positiva (+ +)	—
34	R. G., a. 64	Lues. Nefrite cronica. Ipertensione	Positiva	Pos. completa (+ + +)	—
35	G. F., a. 25	Demenza paralitica	Negativa	Pos. completa (+ + +)	—
26	R. G., a. 26	Colecistite e pericolecistite calcolosa	Positiva	Negativa	—
37	F. F., a. 64	Colelitiasi	Positiva	Negativa	—
38	O. C., a. 70	Colelitiasi	Negativa	Negativa	Colesterinemia: 1,55 ‰
39	M. R., a. 35	Gangrena polmonare sinistra	Positiva	Negativa	Il paziente ha contratto lues. Ebbe in passato W. R. positiva. Ha fatto subito intensa cura di mercurio e neosalvarsan
40	L P., a. 16	Lues ereditaria. Ileo-tifo	Positiva	Negativa	Reazione Hecht - Bauer positiva
41	A. O., a. 68	Pediculosi. Dermatite pruriginosa	Positiva	Negativa	—
42	P. E., a. 62	Cirrosi epatica	Positiva	Negativa	Intensa urobilinuria
43	C. A., a. 23	Lues. Pleurite sinistra	Positiva	Pos. completa (+ + +)	—
44	E. I., a. 64	Cirrosi epatica	Positiva	Negativa	—
45	C. G., a. 55	Lues. Bronchite cronica	Negativa	Pos. completa (+ + +)	—
46	N. G., a. 58	Lues. Bronchite cronica	Negativa	Deb. positiva (+)	—
47	S. B., a. 22	Annessite blenorragica	Positiva	Negativa	—
48	C. N., a. 59	Colelitiasi. Ittero	Positiva	Negativa	—
49	E. D., a. 65	Morbo di Parkinson	Negativa	Negativa	—
50	S. M., a. 27	Tubercolosi polmonare	Negativa	Negativa	—
51	C. O., a. 22	Cisti echinococco lobo D. del fegato	Positiva	Negativa	Ittero intenso
52	B. A., a. 55	Colelitiasi	Negativa	Negativa	—
53	C. L., a. 30	Epatite e periepatite luetica	Positiva	Pos. completa (+ + +)	Urobilina e pigmenti biliari presenti nelle urine
54	N. D., a. 17	Ittero infettivo	Positiva	Negativa	—
55	L. G., a. 65	Cirrosi epatica	Positiva	Negativa	Urobilinuria

N.	Cognome, Nome, Età	Diagnosi	Enzimo-reazione	W. R.	Osservazioni
56	B. M., a. 36	Lues. Pleurite D.	Positiva	Positiva (+ +)	—
57	R. S., a. 72	Enfisema polmonare	Negativa	Negativa	—
58	G. F., a. 58	Rene policistico. Uremia. Lues	Positiva	Pos. completa (+ + +)	—
59	C. L., a. 70	Lues. Aneurisma aorta	Negativa	Pos. completa (+ + +)	—
60	S. A., a. 29	Pleurite sinistra	Negativa	Negativa	—
61	G. A., a. 61	Lues. Bronchite cronica	Positiva	Pos. completa (+ + +)	—
62	L. C., a. 54	Lues. Bronchite	Positiva	Pos. completa (+ + +)	—

I casi esaminati possono così suddividersi:

1°) *Sifilide accertata: N. 22 sieri* con W. R. positiva; l'enzimoreazione con questi stessi sieri è stata positiva 14 volte, con una percentuale di fronte alla positività della R. W. del 63,60 %.

2°) *Sifilide ereditaria: N. 1 siero* con W. R. negativa, ma con reazione di Hecht-Bauer positiva; con questo siero l'enzimoreazione è risultata positiva (caso N. 40).

3° *Sifilide curata: N. 3 casi* di sifilide accertata, inizialmente con W. R. ed enzimoreazione positive; in uno di questi casi (N. 4) dopo una cura di mercurio e di neosalvarsan, l'enzimoreazione è risultata ancora positiva, ma molto meno intensa; e la R. W. ha dato ritardo nell'emolisi; in un altro caso (N. 14) dopo una energica cura antiluetica sia la R. W. che l'enzimoreazione sono diventate entrambi negative; nel terzo caso (N. 39) dopo una cura mercuriale e neosalvarsanica fatta in passato, la R. W. è risultata negativa, ma l'enzimoreazione è positiva.

4°) *Epatopatie non luetiche: Trattai N. 18 sieri,* tutti con W. R. negativa, ad eccezione del caso N. 30 (cirrosi epatica) in cui, pur mancando storia e sintomi certi di lues, la Wassermann è risultata debolmente positiva (+). In questi 18 sieri l'enzimoreazione fu positiva 16 volte. La positività è più intensa in quei casi con ittero.

5°) *Sieri di indiviui non luetici:* (esenti da processi morbosi a carico del fegato). In questi casi non ho avuto una perfetta concordanza fra le due reazioni, poichè su *N. 18 sieri,* tutti con W. R. negativa, ho avuto in 3 casi l'enzimoreazione positiva.

⁂

Dal complesso dei risultati ottenuti risulta che l'enzimoreazione dà una percentuale di positività (63,60 %) assai inferiore a quella data dalla W. R. (100 %) in individui sicuramente luetici, mentre dà invece una forte percentuale (88,88 %) di risultati positivi, rispetto alla W. R. negativa, con sieri di individui non luetici, ma affetti da qualche processo morboso a carico del fegato e delle vie biliari.

Aggiungo che l'enzimoreazione ha anche dato una piccola percentuale (16,60 %) di positività con sieri di soggetti non luetici ed esenti da malattie di fegato.

Sicchè si può affermare che questa reazione non è specifica per la sifilide. Indiscutibilmente il valore della specificità dell'enzimoreazione è compromesso dal fatto che in quasi tutti i casi di malattie di fegato non luetiche ho ottenuto con l'enzimoreazione risulati positivi. Dirò ancora che la positività dell'enzimoreazione è stata più forte (colorito più intensamente violetto) in quei casi con ittero o con urobilinuria, indice questa di alterazione funzionale del fegato. Ho voluto appunto esperimentare i sieri di malati di fegato in considerazione che detti sieri avrebbero dovuto avere, secondo le vedute di Sivori e Rebaudi, a causa dell'alterazione epatica più o meno grave, maggiori proprietà digestive verso i prodotti cellulari epatici, e di conseguenza ho voluto vedere se la reazione, anche in questi casi in cui non esisteva lues, sarebbe stata disturbata in senso positivo. Ed infatti ho avuto campo di riscontrare su quasi tutti i sieri degli epatopazienti da me esperimentati l'enzimoreazione positiva.

Sivori scrive che tutte le affezioni d'organi ben conclamate, ma anche le alterazioni lievi, le disfunzionalità degli organi stessi possono essere rese evidenti mediante la ricerca nel siero degli enzimi corrispondenti ai diversi organi. Ora negli epatopazienti l'organismo dovrebbe svolgere secondo questo concetto un'azione disintegrativa verso i detriti cellulari epatici, mediante l'attuazione di fermenti a carattere specifico per le cellule del fegato.

Ecco perchè ho voluto esperimentare sieri di epatopazienti non luetici, ed ecco probabilmente la ragione dei risultati positivi ottenuti.

Il trattamento antiluetico pare che in certo modo influenzi l'enzimoreazione modificandone i risultati, come si vede nel caso N. 4, in cui dopo la cura specifica, la reazione da intensamente positiva diventa leggermente positiva, e nel caso N. 14, in cui l'enzimoreazione dapprima positiva diventa dopo la cura negativa.

Il principio su cui è fondata l'enzimoreazione non trova oggi l'unanime consenso e la concorde conferma: detto principio non è originale derivando dalla nota teoria di Abderhalden, le cui applicazioni appunto nella diagnostica medica sono in gran parte cadute. È infatti assai incerta la supposizione che

l'organo ammalato metta in circolo proteine fungenti come materiale estraneo atto ad eccitare la produzione e la comparsa nel siero di sangue di fermenti protettivi specifici.

Alcuni autori (Taccone, ecc.), inoltre osservano che l'enzimoreazione non ha neanche quel valore teoretico che ad essa si vorrebbe dare, poichè nel determinismo dell'E. R., oltre all'azione degli eventuali enzimi specifici, intervengono i fermenti proteolitici aspecifici e le sostanze alcaline contenute nel siero, gli uni e le altre variabili sia nei diversi stati patologici che negli stessi stati fisiologici.

Inoltre anche i risultati positivi della reazione colorimetrica della nini drina, tanto vantata per scoprire gli aminoacidi, debbono essere considerati con riserva (Rondoni), poichè varie amine, aminoaldeidi, la taurina, pur non avendo i caratteristici aggruppamenti, darebbero secondo Neuberg la reazione. Inoltre, secondo Neuberg anche acido trisolforico, selenioso, solfidrico in combinazione con NH_3, certi metalli (Mg, Al), il formiato e tiolattato d'ammonio darebbero pure con ninidrina sviluppo di colore.

Ora pur non discutendo l'importanza pratica che l'enzimoreazione può avere quando è applicata alla diagnosi della tubercolosi e di altre malattie infettive, pur tuttavia debbo riconoscere che applicata alla sifilide non mi ha dato risultati troppo confortanti. L'accertamento diagnostico della lues impone serie responsabilità, e non possiamo fondarci sopra metodi d'indagine biologica troppo incerti e teoricamente troppo discussi. Per la siero-diagnosi della sifilide oggi non mancano, a parte la R. Wassermann, reazioni sicure, facili, semplici, adatte anche per il medico pratico, come la Sachs-Georgi, la reazione di Meinicke d'intorbidamento, la Dold etc., reazioni queste che per la loro specificità non possono essere sostituite dall'enzimoreazione.

E non ritengo neppure che questa, in considerazione di quanto ho avuto occasione di rilevare con le mie prove, possa essere applicata come un mezzo d'indagine siero-diagnostica alle malattie di fegato, anzitutto perchè l'enzimoreazione anche in questi casi non offre alcuna garanzia di specificità, eppoi perchè lo studio delle epatopatie è oggi confortato da ottimi mezzi di controllo e di esame.

CONCLUSIONI.

1°) *L'enzimoreazione non mi è risultato un mezzo di esame sierodiagnostico specifico per la sifilide.*

2°) *L'enzimoreazione è stata quasi sempre positiva in casi di processi morbosi di natura non luetica a carico del fegato e delle vie biliari.*

3°) *L'enzimoreazione mi ha dato una piccola percentuale di positività in individui non luetici ed esenti da malattie di fegato.*

AUTORI CONSULTATI.

SIVORI, e REBAUDI. *Il ricambio cellulare studiato biologicamente*. Annali Istituto Maragliano, vol. X, fasc. 4-5, 1923.

SIVORI, REBAUDI, MENNITI. *Alimentazione ed immunità (Indagini sperimentali e concezioni teoriche sul loro meccanismo)*. Archivi di Biologia, vol. I, n. 1, 1924.

SIVORI, *La sinfo- ed enzimoreazione*. Rinascenza Medica, n 23, 1° dicembre 1925.

BIASOTTI e MARS. *Il valore clinico dell'enzimoreazione e della sinforeazione*. Policlinico, Sez. medica, anno 1925.

ARGENTINA. *Le attuali concezioni immunitarie e le nuove reazioni siero-diagnostiche: Sinfo-Enzimoreazione nella tubercolosi*. Giornale di Clinica medica, 10 ottobre 1924.

REBAUDI. *Un nuovo metodo d'indagine biologica: l'enzimoreazione nella sifilide*. Atti Società italiana di Dermatologia e Sifilografia, 1923.

LIONETTI. *L'enzimoreazione nella sifilide*. Giornale italiano di Dermatologia e Sifilologia, fasc. V, 1925.

HURMUZACHE. *L'enzimoreazione nella diagnosi della sifilide e di alcune distrofie endocrine*. Atti della Sezione Lombarda della Società ital. di Pediatria, Brescia, 10 maggio 1925. (Riportato in « Pediatria », 1° sett. 1925).

MENNITI. *Due moderne indagini: La sinfo- ed enzimoreazione. Note di casuistica*. Rinnovamento Medico, n. 12, 1924.

ABDERHALDEN. *Abwerfermente des tierischen Organismus gegen Körper, Blutplasma und Zellfremde Stoffe, ihr Nachweis und ihre diagnostiche Bedeutung zur Prufung der Function der einzelnen Organe*. Berlin, 1913.

RONDONI. *Elementi di Biochimica*. Unione Tipografica-Ed. Torinese, 1925, Torino.

NEUBERG. Bioch. Zeitschr., vol. LVI, 1913.

ID. *Ric. di Biol. dedicate al prof.* LUSTIG. Firenze, 1915.

Roma, 1926 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. ASCOLI, dir. e resp.

Anno XXXIII Roma, 1º Novembre 1926 Vol. XXXIII-M (fasc. 11)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI

Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. VITTORIO ASCOLI

L'uso dello iodio nel morbo di Flaiani-Basedow.

Dott. D. MASELLI, assistente.

L'introduzione dello iodio nella terapia del M. di Basedow si confonde nelle prime origini con l'uso che inconsapevolmente si faceva di questo medicamento fin da un'epoca remota quando si adoperava come rimedio dei gozzi « la virtù curatrice » delle alghe marine che erano date specialmente sotto forma di « euspongia usta ». Ancora oggi molti dei rimedi che vengono posti in giro come specifici contro il gozzo, specialmente nei paesi dove il gozzo è endemico, sono a base di polveri di alghe. Successivamente alla scoperta dello iodio nelle ceneri delle alghe di mare (Courtois, 1812) ed agli studi di Coindet che a questa scoperta seguirono e che furono riferiti nella sua pubblicazione « Découverte d'un nouveau remède contre le goître » (1820), lo iodio andò acquistando per la cura del gozzo un posto ed una rinomanza sempre maggiore così che esso veniva somministrato indifferentemente in ogni caso in cui esistesse un ingrandimento della tiroide. In seguito, quando al gozzo esoftalmico fu definitivamente assegnato un posto a sè in patologia, si continuò ancora a prescrivere lo iodio rutinariamente, con la stessa indicazione, ai malati con gozzo compresi i malati di m. di Basedow.

Intanto la larga applicazione che si faceva in ogni parte della terapia iodica contro i gozzi, portava ad osservare, accanto agli indiscutibili vantaggi

che l'uso di questo rimedio arrecava in località ove il gozzo era endemico, l'insorgenza di alcuni disturbi, talora gravi, che intervenivano successivamente alla somministrazione dello iodio. Lo stesso Coindet parla nella sua pubblicazione degli inconvenienti che lo iodio può arrecare. Ma essi furono specialmente studiati più tardi da Prevost, Röser, Rilliet, Virchow, ecc.

Questi AA. facevano rilevare come l'uso dello iodio dava luogo, oltre a manifestazioni cutanee e mucose che scomparivano con la soppressione dello iodio, a disturbi assai più durevoli, e persistenti anche dopo la sospensione del medicamento, che culminavano in una sindrome morbosa caratterizzata sopratutto da un rapido dimagramento fino alla cachessia (Prevost), con aumento notevole dell'appetito, da insonnia persistente, dall'alta frequenza del polso, da eccitazione psichica.

Già Rilliet (1861) segnalava casi in cui gravi accidenti per l'uso dello iodio comparvero anche colla somministrazione di quantità relativamente piccole di iodio. Questi fenomeni ricordavano talora così da vicino il quadro del m. di Basedow che Th. Kocher più tardi (1904-1910), per tale somiglianza appunto, creava il termine di Basedow-iodico a caratterizzare quella fenomenologia morbosa che trovava riscontro negli «accessi iodici» di Coindet e nell' «iodismo costituzionale» di Rilliet e Röser. Sopratutto il tipo più grave ed accentuato di Basedow-iodico somiglia straordinariamente al quadro morboso del m. di Basedow, specialmente quando si aggiungono ai descritti sintomi i fenomeni oculari (talvolta l'esoftalmo) la pigmentazione delle palpebre, i tremori diffusi ed intensi, le alterazioni del ricambio materiale, la linfocitosi, e si manifestano sintomi minacciosi di dilatazione cardiaca con insufficienza del circolo.

Queste pubblicazioni produssero una grande avversione per lo iodio nella cura dei gozzi ed il quadro morboso del Basedow-iodico divenne meno frequente un po' per la maggior sorveglianza nell'uso e nelle modalità di somministrazione del medicamento, ma anche perchè lo iodio fu in realtà assai meno adoperato.

Inconvenienti per una cura iodica con riproduzione di veri e propri quadri di Basedow-iodico sono stati nuovamente riferiti da più parti in questi anni in conseguenza della grande diffusione che la somministrazione di iodio ha avuto nella cura e nella profilassi del gozzo nelle regioni gozzigene ove il medicamento si è dimostrato certo della più grande utilità. Finanche casi di morte per Basedow-iodico sono stati ancora comunicati (Roth).

I gravi casi di Basedow iodico e di intolleranza allo iodio in genere riportati nei lavori recenti si sono manifestati, come risulta dalle pubblicazioni in proposito, in soggetti troppo corrivi nella cura, che spontaneamente o senza regola presero, al di fuori di una rigorosa sorveglianza medica, quantità di preparati iodici superiori a quelle che oggi l'esperienza ha dimostrato utili seppure anch'esse non del tutto innocue. Una certa ragione si ha dunque da parte di coloro che vedono nelle dosi elevate, unitamente ad una inopportuna e sregolata somministrazione, la causa dei danni dello iodio. Parrebbe da alcune osservazioni che più che per la elevatatezza della dose si determinassero azioni

dannose per un uso troppo protratto di iodio. Ma anche lo scorso anno si comunicavano accidenti da iodio insorti per una sola dose iniziale di preparati iodici (Flörcken, Redlich, ecc.). Così per ciò che riguarda le dosi Roth riferisce di una serie di manifestazioni basedowiane dopo l'uso di poche tavolette di iodostarina (che non contiene che dosi infime di iodio) e Ledoux ha potuto osservare casi di Basedow-iodico dopo qualche frizione di pomata iodurata sul gozzo. La via di somministrazione e le differenti preparazioni farmaceutiche di iodio non sembra abbiano importanza per la provocazione del Basedow-iodico.

Queste conoscenze sui vantaggi e sugli incidenti dello iodio nelle malattie della tiroide e lo studio delle condizioni che determinano l'insorgenza dei più gravi disturbi da iodio hanno avuto, con la questione della cura iodica del Basedow e di quelle affezioni che vanno comprese sotto la denominazione di tireosi, relazione da più punti di vista. Sopratutto per il fatto se il m. di Basedow debba identificarsi oppur no, per quanto si riferisce allo stato della ghiandola, con l'ipertiroidismo e per i rapporti tra iodio, tiroide e prodotti tiroidei questi fatti non potevano essere taciuti.

Come si è accennato, mentre la massima parte di malati di gozzo si avvantaggia da una oculata e ben disciplinata somministrazione di iodio, in alcuni altri si ha, indipendentemente dalla via di somministrazione e dalla forma farmaceutica del medicamento e fino ad un certo punto anche dal suo dosaggio, l'esplosione di intensi fenomeni di intolleranza. Quali sono questi soggetti? L'esperienza ha dimostrato come il quadro morboso del Basedow-iodico possa talora insorgere anche in soggetti in apparenza normali, senza gozzo, e per l'uso di iodio in dosi relativamente piccole (caso recente di Eimer, Rilliet, Th. Kocher). Così i bevitori ed i fumatori sono particolarmente sensibili allo iodio. È certo che il maggior numero di effetti dannosi dello iodio si riscontra però in malati con gozzo.

L'antica letteratura faceva talvolta rilevare come specialmente i gozzuti « nervosi » fossero disposti a questi incidenti. Ma non sempre era possibile avere una sicura guida per la controindicazione dello iodio nella presenza di questi fenomeni di « nervosità » poichè in casi in cui essi facevano difetto furono egualmente notati i più intensi gradi di intolleranza per lo iodio.

Un esame più particolare sui caratteri del gozzo in rapporto ai danni dello iodio ha oggi mostrato che nel comune gozzo della pubertà lo iodio è specialmente ben sopportato. Proprio rispetto all'età si è constatato quasi da tutti come lo iodio non dia che eccezionalmente incidenti nei bambini e al di sotto dei 20 anni, mentre oltre il 30° anno di età e ancor più nei vecchi la percentuale dei disturbi da iodio cresce notevolmente.

In modo speciale sono disposti alle dannose conseguenze della cura iodica i portatori da lunghi anni di grossi gozzi, e specialmente di gozzi nodulari, (Kocher, AA. americani, Biedl) siano essi uomini che donne; piccole dosi di iodio possono determinare in tali malati l'esplodere della cosidetta basedowificazione (in senso clinico). La preesistenza in questi casi di sintomi di tireosi rende lo iodio quasi sempre dannoso.

Dovremo in seguito diffonderci ancora sulle qualità del gozzo e sui reperti chimici dello struma in rapporto alle indicazioni e controindicazioni dell'uso dello iodio. Qui, più opportunamente, debbono essere menzionate le osservazioni fatte in diverse parti sulla differente sensibilità allo iodio degli abitanti delle varie regioni. Gli abitanti delle regioni gozzigene si dimostrano più sensibili allo iodio di fronte a quelli appartenenti a regioni immuni da gozzo. Secondo le ricerche di Fleischmann successivamente alla somministrazione di ioduro di K dimostrarono tachicardia, dei soggetti studiati, in Basilea il 68 %, in Berna il 23 %, in Berlino il 3,7 %. Anche indipendentemente dalla natura gozzigena o no della regione sono riferite rilevanti differenze di razza rispetto alla maggiore o minore tolleranza per lo iodio.

Quanto finora abbiamo esposto, e cioè il differente modo di reagire dei vari soggetti allo iodio, fa pensare che altri fattori oltre alla presenza del gozzo ed alla qualità del gozzo stesso possano esistere perchè lo iodio determini in alcuni individui le più gravi forme di intolleranza mentre in altri è non solo bene sopportato ma del tutto benefico. L'alterazione della tiroide accentua o crea la disposizione stessa. Gli studi intrapresi sulle alterazioni che lo iodio può determinare di per sè nell'organismo ha mostrato come esso non alteri abitualmente, anche in forti dosi, il M. B. (Boothby) nè determini altre rilevanti modificazioni. Secondo alcuni AA. esso sarebbe capace di determinare frequentemente elevazioni della temperatura.

L'uso dello iodio per la cura del m. di Basedow ha incontrato nel passato la più netta avversione per la conoscenza di questi fenomeni così gravi che lo iodio poteva determinare nei gozzuti. Ma anche per la diretta constatazione di peggioramenti spesso rapidi e minacciosi che si videro insorgere nei basedowiani per una cura di iodio la terapia del Basedow con preparati iodici fu del tutto sconsigliata. Così contro di essa si erano posti decisamente tra gli altri Eulemburg, Ewald, Friedreich, Mackenzie, Jaccoud, Moebius, ecc.

Trousseau riferisce di avere osservato malati di Basedow che non avevano ricevuto danni dal trattamento iodico (10-15 gocce *pro die* di tintura di iodio o gr. 1 *pro die* di ioduro di K) e parla di casi con « apparente » miglioramento consistente o nella momentanea attenuazione di alcuni sintomi, mentre altri o non si modificano ovvero anche si accentuavano, oppure, nei casi più favorevoli, in una « temporanea » ma breve remissione della malattia (15 giorni-1 mese) seguìta da un rapido e spesso più grave ritorno dei fenomeni morbosi. Ciò nonostante Trousseau, in considerazione di quanto molto più frequentemente egli aveva visto accadere con l'uso dello iodio nel Basedow, si pronuncia esplicitamente contro l'uso dello iodio nei basedowiani, chiamando lo iodio medicamento efficace nel gozzo semplice, ma « pericoloso e nocivo » nel gozzo esoftalmico. Questo atteggiamento contrario alla terapia iodica del Basedow egli lo riafferma nel consiglio di non dare mai iodio a malati di gozzo con tachicardia; essi, dice, sono dei basedowiani. Trousseau va, anzi, ancora più in là e considera la tendenza di alcuni soggetti a reagire facilmente con manifestazioni basedowsimili per l'uso di dosi minime di iodio (e financo per il solo viaggio sul mare) come una ipersensibilità allo iodio particolare a basedowiani latenti.

Pende recentemente, tra i caratteri del temperamento ipertiroideo che egli traccia, cita l'ipersensibilità di questi soggetti rispetto ad alcuni medicamenti come l'adrenalina e lo iodio.

La prevalente concezione che nel m. di Basedow la tiroide fosse iperfunzionante, che dunque nel m. di Basedow si tratti di un ipertiroidismo, e la spiegazione che fu data circa l'azione dello iodio somministrato sulla tiroide e circa la produzione del Basedow-iodico ne rendevano giustificato da un lato l'uso del gozzo semplice, dall'altro giustificavano la controindicazione ed i danni nel m. di Basedow. Lo iodio eccita l'attività del tessuto tiroideo normale e fino ad un certo punto anche quella del tessuto ghiandolare del gozzo provocando, dopo averla fluidificata, una più rapida eliminazione della sostanza colloide patologicamente aumentata. Il gozzo diminuisce per questo di volume. Questa indiretta azione dello iodio sulla tiroide costituisce la cosidetta azione ormonale dello iodio. Proprio insieme con la diminuzione talvolta rapida del volume del gozzo compaiono i sintomi del Basedow-iodico. Kocher spiegava il Basedow-iodico come dovuto ad un abnorme assorbimento di gran quantità di iodio da parte dei gozzi, ad una abnorme sua metabolizzazione e ad una sua maggiore immissione in circolo per l'aumentata mobilizzazione di prodotti tiroidei dallo iodio stesso provocata. Ma ancora in questa circostanza noi troviamo un assai differente comportamento tra i gozzuti giovani e vecchi. Anche nei primi diminuisce notevolmente lo struma con l'uso dello iodio e cioè anche in questi si ha una più grande immissione in circolo di sostanza tiroidea, eppure non compaiono segni di ipertireosi.

L'identificazione della malattia di Basedow con l'ipertiroidismo ha spinto in modo straordinariamente contrastante con il consiglio di una terapia iodica del Basedow a proporre (Rendle Short) come cura del Basedow una dieta priva di iodio e l'uso di una « sorgente a gozzo ». Questa acqua dovrebbe contenere una sostanza che priva l'organismo dello iodio formando con esso una combinazione e dovrebbe riuscire efficace nel gozzo esoftalmico neutralizzando in parte l'eccesso della secrezione tiroidea. È noto d'altronde che Kocher ha insistito sull'antagonismo regionale in Svizzera tra gozzo endemico e m. di Basedow. Ciò non sembra accadere però in America ove nei paesi con gozzo endemico è egualmente molto alta la percentuale di m. di Basedow. Anche Fr. Müller non trova per alcune regioni della Germania questo antagonismo geografico tra le due malattie.

Tra gli AA. più recenti e più sperimentati che non ripudiano completamente l'uso dello iodio nel m. di Basedow citiamo per tutti Chvosteck, il quale, pur riconoscendo l'utilità della prevenzione contro lo iodio nel Basedow, in quanto l'uso dello iodio in questa malattia non è facile e può esporre certamente a pericoli, poneva il problema se i cattivi risultati ottenuti non dovessero essere ascritti piuttosto che al medicamento al modo con cui questo si somministrava. Egli ricorda, oltre ad alcuni casi suoi personali ben influenzati dall'uso di iodio, i casi favorevoli di v. Basedow, Chealde, Bouillaud, Cros, Delafield, Draper, Feréol, Greenhow, Stockes, ecc., ma sopratutto le osservazioni

del dott. Ohlemann, il quale, malato di Basedow, ottenne un vero miglioramento con l'uso prudente e ben sorvegliato di piccole dosi di iodio.

Da una cura esterna con preparati iodici ebbero buoni effetti Hirsch, Bootz, Graefe, ecc. Pitres si avvantaggiò con le iniezioni intraparenchimatose di iodoformio; Alessandri ottenne guarigione completa in una malata con iniezioni nello struma di iodio; Thyssen, Debove, Mande ottennero egualmente buoni risultati.

Il dosaggio dello iodio costituisce come vedremo una base essenziale della terapia iodica moderna del Basedow. Anche per molti degli attuali sostenitori dello iodio come medicamento efficace contro il Basedow gli insuccessi ed i pericoli segnalati dagli antichi AA. sono da attribuirsi in massima parte all'uso di dosi troppo alte di iodio, oltre che alla possibile circostanza che non tutti i casi trattati fossero dei Basedow genuini. Le dosi più basse che adoperarono gli AA. meno recenti sono sempre elevate in confronto di quelle usate oggi comunemente. Occorre ad ogni modo ancora far qui rilevare che per quanto importante sia la questione della dose non è soltanto in questo elemento riposto il successo della terapia, e la possibilità di evitare gli inconvenienti dello iodio non è sempre esclusivamente dovuta al dosaggio. Anche per dosi piccolissime di iodio (casi di Ledoux e Röser) si son visti insorgere gravi fenomeni di Basedow-iodico, si son visti aggravare malati di Basedow genuino ed al contrario si sono somministrati ancor oggi nella cura del vero Basedow fino ad 1 gr. di iodio *pro die* (Americani), continuandosi ad assistere, almeno per un certo tempo, ai miglioramenti riferiti all'uso dello iodio.

La terapia iodica della malattia di Basedow intesa come cura medica interna è stata ripresa di nuovo in discussione dopo i primi lavori di Marine (1911), (che per i risultati dei suoi studi sui rapporti tra struttura istologica della tiroide e suo contenuto iodico eseguì tentativi di terapia del Basedow con lo iodio), ma specialmente però in seguito alla pubblicazione di Neisser (1920) il quale, in vista dei buoni effetti ottenuti in casi di gozzo esoftalmico sul peso, sulle condizioni generali e sulla frequenza del polso, propugnava come medicamento efficace nel Basedow la somministrazione di piccolissime dosi di iodio. I favorevoli risultati riferiti da Neisser furono ottenuti facendo uso di una soluzione di KJ al 5 % di cui si dava, aumentando progressivamente la dose a seconda i casi, in proporzione di 19-85 mmgr. di iodio *pro die*.

Con i casi pubblicati l'anno successivo da Löwy e Zondeck questi risultati venivano in gran parte confermati. Löwy e Zondeck portavano in favore dell'efficacia delle piccolissime dosi di iodio nel Basedow un elemento di notevole importanza; in 3 dei 12 malati di questi AA., il metabolismo basale, patologicamente aumentato, fu, con la cura iodica, abbassato in modo considerevole. Anche il peso migliorò nei malati così curati; risultarono poco beneficati i sintomi cardio-vascolari ed i sintomi oculari. Löwy e Zondeck, pur dichiarandosi favorevoli, dopo le loro esperienze, alla terapia iodica secondo i consigli ed il metodo terapeutico di Neisser, raccomandavano una scrupolosa sorveglianza degli infermi durante il trattamento iodico e lasciavano indecisa la

questione se questa cura potesse essere indicata ed utile in *tutti* i casi di m. di Basedow.

Queste comunicazioni furono in Europa ben presto seguite da altre in molte delle quali, mentre si riferiva di miglioramenti osservati nei malati di Basedow con la somministrazione di piccolissime dosi di iodio, si metteva sempre d'altra parte in rilievo la possibilità dell'inefficacia della cura o di danni da parte dello iodio anche se dato in quantità minime.

Così Bittorf ebbe successi in alcuni casi mentre in altri alla somministrazione di iodio seguirono chiari fenomeni di intolleranza. Egli pensa che lo iodio in piccole quantità sia indicato nei malati leggeri.

Jagic e Spèngler osservarono in alcuni casi, di cui 2 in giovinetti, dei miglioramenti, ma dovettero in altri sospendere l'uso dello iodio per l'intensificarsi dei fenomeni. Essi dichiararono come anche le piccole dosi di iodio non sono del tutto innocue nei basedowiani e che esigono anch'esse una sorveglianza degli infermi molto rigorosa per evitare danni talvolta gravi.

Liebesny raccomanda come utile lo iodio somministrato in unione con preparati timici; anche questo A. non ha osservato miglioramenti in alcuni malati.

Casi di Basedow migliorati con lo iodio sono stati riferiti ancora da Falta, Kohlmann, ecc.

De Quervain, Souque, Sudeck e molti altri si sono opposti all'uso dello iodio come trattamento del m. di Basedow anche con dosi così piccole quali quelle proposte ed usate da Neisser, e contro lo iodio nel Basedow vi sono ancora pronunciati anche A. Kocher, Krehl, ecc.

La più ampia affermazione dell'utilità dello iodio nella terapia del morbo di Basedow è stata recentemente portata da chirurgi e medici americani i quali hanno riferito dei vantaggi dell'uso dello iodio nella malattia di Basedow con una vasta documentazione clinica. La terapia iodica del Basedow entra con questi AA. in una fase nuova non solo per le particolarità delle sue indicazioni ma specialmente perchè si tenta di dare all'uso dello iodio nella malattia di Basedow una base patogenetica e di spiegarne i benefici poggiandosi sui risultati degli studi di biochimica della tiroide nelle varie alterazioni della ghiandola. Intorno alla questione della terapia iodica del Basedow è sorta collateralmente, in soli due o tre anni, tutta una serie di indagini che ha contribuito a suscitare, con quelle già conosciute, notevoli discussioni sul non ancora ben definito problema del M. di Basedow e delle ipertireosi. Difatti questi studi di biochimica della tiroide hanno costituito in gran parte gli elementi di alcune delle più dibattute moderne concezioni intorno alla natura intima del disturbo di secrezione tiroidea nel M. di Basedow e sull'essenza della malattia. Il problema della terapia iodica del Basedow è strettamente legato a questo argomento.

Secondo i concetti caldeggiati appunto da molti dei propugnatori della cura iodica del Basedow si ha in questa malattia non già una pura e semplice aumentata attività della ghiandola con più grande immissione nell'organismo di prodotti tiroidei, ma sibbene sopratutto una alterazione qualitativa dei prodotti tiroidei stessi, un distiroidismo, cioè, inteso come una imper-

fezione della secrezione dell'organo. Più precisamente si tratterebbe per alcuni nel m. di Basedow di un distiroidismo ipertiroideo (Plummer, Kendall, ecc.). Gli esami sul contenuto iodico delle tiroidi basedowiane dimostrerebbero (A. Kocher, Kendall, Wilson, Tobler, Fiori, ecc.) un contenuto iodico inferiore talvolta fin circa a 1/50 del tasso normale. In più anche la tirossina sarebbe scarsa, ma sopratutto per questa carenza di iodio nella ghiandola, essa sarebbe imperfettamente iodizzata ed i prodotti tiroidei risulterebbero così alterati nelle formule e nelle proprietà chimiche e biologiche. Contrariamente è risultato che nei gozzi con sintomi basedowiani (specialmente nel cosidetto adenoma tossico degli AA. americani) il contenuto in iodio è maggiore che di norma. Notevolmente elevato è poi il contenuto iodico nei gozzi semplici che hanno presentato fenomeni basedowsimili dopo cura iodica. Ancora una differenza tra tali forme sarebbe fornita dai reperti anatomici della tiroide in quanto il quadro istologico in questi casi si differenzierebbe da quello più frequente del Basedow genuino non riscontrandosi che di rado quella serie più o meno speciale alla malattia di Basedow di diffuse alterazioni istologiche. Lo iodio somministrato a scopo terapeutico non provoca dunque manifestazioni istologiche di tipo basedowiano ma solo simiglianti quadri clinici. In appoggio a questa interpretazione della m. di Basedow e contro l'ipotesi di un puro ipertiroidismo sono stati portati anche gli esami sul contenuto iodico nel sangue e nelle urine dei basedowiani in confronto con quelli di altre alterazioni della tiroide. In questi malati è risultato da alcune indagini che sia lo iodio ionico che lo iodio in combinazione organica non sarebbe aumentato nè nel sangue nè nelle urine. Le ricerche tendenti a determinare se nel m. di Basedow sia immessa nel sangue una maggiore quantità di tirossina sono risultate dubbie (Scharpey, Schafer).

Sulla scorta di questi risultati si è costituita la tendenza ad una netta separazione tra m. di Basedow genuino da una parte ed ipertireosi e Basedow iodico dall'altra. Queste forme avrebbero in comune solo molti sintomi; ma alla base di queste simiglianti manifestazioni starebbero alterazioni della tiroide morfologiche, chimiche, e funzionali diverse ed entità morbose differenti. Tenuto conto della importanza fondamentale della tiroide per il metabolismo dello iodio, del fatto che un certo tenore di iodio è necessario per il mantenimento della normale struttura e funzione della tiroide e dell'azione stessa che lo iodio eserciterebbe sulla secrezione tiroidea, tali sostanziali diversità spiegherebbero anche in parte i diversi e talora opposti effetti dello iodio nelle malattie della tiroide.

Lo iodio riuscirebbe benefico nel gozzo comune perchè deficiente nella ghiandola e nell'ambiente; sarebbe invece nocivo nel gozzo con ipertiroidismo anche in piccole quantità in quanto aumenta l'ipertiroidismo immettendo in circolo una maggiore quantità di secreto tiroideo accumulato nelle vescicole. Per lo stesso meccanismo di azione lo iodio provocherebbe l'ipertiroidismo nei gozzi semplici quando è eccessivamente ed a lungo somministrato. Nel m. di Basedow genuino invece l'azione dello iodio in determinate dosi sarebbe differente in quanto esso servirebbe a riportare entro i necessari limiti il

quantum di iodio tiroideo; la struttura della ghiandola ne verrebbe modificata e si ristabilirebbero nei prodotti tiroidei le proprietà fisiologiche normali. Le quantità di iodio sufficienti a questo scopo sarebbero molto piccole (dosi regolatrici). La terapia iodica del Basedow così intesa acquista il valore di una vera e propria terapia causale.

Ma questi reperti sul contenuto in iodio della tiroide non sono concordemente confermati dalle ricerche eseguite da molti altri esperimentatori in altre regioni. Anche nelle tiroidi di individui normali i dosaggi dello iodio danno cifre molto differenti ed i limiti estremi entro cui questi valori oscillano sono assai distanti. Ciò è in relazione a svariate cause (stagioni, regioni, età, ecc.). Egualmente molto oscillanti risultano in altre ricerche i reperti circa il contenuto in iodio delle tiroidi di malati di m. di Basedow. Anche tra i vari reperti istologici della tiroide e contenuto iodico non esistono secondo le ricerche di Aeschbacher rapporti proporzionali e costanti e così tra grado di attività della ghiandola e contenuto iodico non esiste un definibile parallelismo. Il contenuto iodico non costituisce l'unico fattore per poter stabilire lo stato della funzione tiroidea. Nè d'altra parte sono mancati sostenitori per un'azione tossica direttamente esercitata dallo iodio immesso in circolo in maggiore quantità in alcuni stati morbosi della tiroide compreso il m. di Basedow. In questo senso parlerebbe la concezione del distiroidismo cui Klose pervenne con le sue esperienze e che farebbe senz'altro respingere ogni tentativo di somministrazione di iodio nella malattia di Basedow. Klose infatti pensa che nel distiroidismo la tiroide ha diminuita la capacità di assimilare lo iodio organico così che questo verrebbe versato in circolo in forma inorganica determinando quei sintomi che possono egualmente provocarsi iniettando quantità sufficienti di ioduro di K. Gli esami praticati lo scorso anno da W. H. Veil sul quantitativo di iodio nel sangue di soggetti con alterazioni varie della tiroide mostrano un aumento del contenuto iodico nel sangue dei basedowiani.

Questa contraddittorietà di reperti ed i concetti ancora molto discussi sul disturbo della secrezione tiroidea nella malattia di Basedow e della parte che lo iodio ad essi prende non possono costituire a tutt'oggi una sicura, completa e definitiva dimostrazione per sostenere soltanto in base ad essi la indicazione e la controindicazione dello iodio nel m. di Basedow e nelle altre malattie della tiroide.

Bisogna dunque rifarsi ancora sopratutto ai risultati della osservazione clinica ed analizzarli attentamente. La grande esperienza fatta in proposito nella Clinica Mayo ha portato ad una serie di osservazioni che hanno destato dappertutto il più grande interesse.

Plummer (1921-1923) con la pubblicazione dei risultati ottenuti praticando la cura iodica in oltre 400 casi di m. di Basedow ha portato alle esposte concezioni un valido appoggio nei felici ausili della terapia iodica del Basedow ed ha indicato per primo l'uso dello iodio come utile preparazione alla strumectomia dando così la spinta ad una quantità già molto notevole di esperimenti in proposito. Nel 1924 in unione con Boothby egli riferì su 600 malati di m. di Basedow trattati con lo iodio e Boothby nel novembre 1924 riporta tutti gli studi praticati su oltre 1200 casi. Lo iodio è stato da questi AA. som-

ministrato sotto forma di una soluzione iodo-iodurata (soluzione di Lugol americana) composta di: jodio gr. 5, joduro di potassio gr. 10, acqua gr. 100 e contenente così circa 126 mgr. di iodio per cc. In media di questa soluzione sono state somministrate V-X gocce giornaliere e la dose è stata nei vari casi, regolandosi secondo l'intensità dei fenomeni ed il modo di reagire dei singoli soggetti, gradualmente aumentata fino a somministrarne talora in più volte 40, 50 gocce al giorno (circa 300 mgr. di iodio) e persino eccezionalmente nella quantità corrispondente a circa 1 gr. di iodio *pro die*. In alcuni casi molto gravi, dosi elevate date per 2-3 giorni ed in seguito diminuite gradualmente, hanno determinato un così sorprendente miglioramento che Boothby paragona l'azione dello iodio in queste circostanze a quella dell'insulina nel coma diabetico. Nei malati di Basedow genuino cui lo iodio fu somministrato non si ebbero nel periodo di osservazione interposto da questi AA. notevoli peggioramenti; in pochissimi non si giunse a benefici evidenti o si ebbero vantaggi lievi: circa due terzi degli infermi ritrassero dalla cura miglioramenti rimarchevoli. Questi consistono in uno spiccato abbassamento del M. B. in una diminuzione della tachicardia, in un aumento del peso, nella scomparsa almeno temporanea delle minacciose crisi gastro-intestinali e dei gravi sintomi psichici e nervosi. Il più sostanziale ed importante effetto benefico della terapia iodica consiste in ogni modo secondo Plummer e Boothby nel permettere l'intervento operatorio in condizioni molto favorevoli approfittando appunto per l'esecuzione delle operazioni del periodo della « remissione » dei sintomi morbosi e di ridurre così in modo considerevolissimo le percentuali di mortalità. Come anche da altri autori è stato osservato la detta « remissione » si delinea in genere dopo la prima settimana (verso l'VIII giorno, rivelandosi con un abbassamento rapido e caratteristico del M. B.) e raggiunge il massimo tra il 12°-20° giorno. Ancora un vantaggio dovuto allo iodio sta nel fatto che pur conservandosi la diminuzione della mortalità operatoria è possibile rinunciare a qualsiasi operazione preliminare della tiroidectomia come l'allacciatura dei vasi, ecc.

Salvo eccezioni (Boothby) la terapia iodica non può essere che temporanea; se il trattamento viene prolungato, il M. B. aumenta di nuovo per quanto lo stato generale resti migliorato; talvolta, aumentando la dose di iodio, può ottenersi ancora un abbassamento del M. B. Alla sospensione dello iodio segue un aumento del M. B. ed un ritorno dei sintomi morbosi. Ma i due AA. limitano la terapia iodica alla preparazione preoperatoria dei malati. Inoltre tanto Plummer che Boothby sconsigliano la terapia iodica come dannosa e pericolosa nel gozzo nodulare (adenoma) con sintomi basedowiani (adenoma tossico; *toxic goiter*). I buoni o cattivi effetti della terapia iodica dipendono dalla precisa distinzione di questa forma dal vero m. di Basedow (gozzo esoftalmico) con il quale il gozzo adenomatoso tossico ha alcune somiglianze in certi casi, ma se ne differenzia come entità morbosa e, secondo questi AA., anche per note sintomatologiche cliniche, biochimiche ed istopatologiche.

Dal punto di vista chimico abbiamo già abbastanza a lungo ricordato il differente contenuto in iodio delle tiroidi di questi due tipi morbosi separati dagli AA. americani e distinti dal fatto fondamentale che nell'un caso (m. di

Basedow genuino) si tratterebbe di un distiroidismo ipertiroideo e nell'altro (gozzo tossico) di un puro ipertiroidismo. Anche dal punto di vista dell'aspetto istologico sarebbe quasi sempre possibile (circa nell'80 %) una distinzione tra i due casi mancando nel gozzo adenomatoso con ipertiroidismo quella diffusa serie di alterazioni della ghiandola che caratterizzano il m. di Basedow. Secondo l'esperienza di altri AA. europei (p. e. Wegelin, Hedinger, Hotz, ecc.) questa distinzione istologica non può farsi sempre decisamente e non può accettarsi al riguardo una così recisa separazione.

Clinicamente gozzo esoftalmico, gozzo adenomatoso ipertiroideo e gozzo con ipertiroidismo in seguito a cura iodica, possono per più punti riconoscersi. Tale possibilità di distinzione non è accettata per ciò che si riferisce ai casi esaminati nel nostro continente da Friedrich Müller, da Biedl e da altri; questi AA. fanno osservare che nè dal quadro istologico nè dal contenuto iodico delle tiroidi e neanche dall'esperimento sugli animali si può derivare una prova sicura per l'interpretazione dei sintomi basedowiani come conseguenza di una ipertireosi o di una distireosi. Inoltre in clinica le più gravi difficoltà si incontrano per distinguere il vero m. di Basedow dal Basedow-iodico, senza il soccorso dell'anamnesi, e dal *toxic goiter* degli americani (Müller).

Il differente modo di reagire di fronte allo iodio è anche esso portato come elemento capace di farci differenziare i due processi morbosi trattandosi nel Basedow di un distiroidismo correggibile con lo iodio e nel *toxic goiter* di un ipertiroidismo che lo iodio danneggia notevolmente.

In questa possibilità di distinguere i casi adatti dai non indicati per l'uso dello iodio sta uno dei lati più deboli della indicazione della cura.

Ad eguali felici esiti sono pervenuti ad ogni modo numerosi altri AA. confermando i risultati e le indicazioni di Plummer e Boothby. Starr con Wallcott, Segall e Means, ha potuto in vari casi prolungare il trattamento con iodio per mesi usando la tecnica di Plummer e selezionando i casi secondo i consigli di Boothby. Egli non ha avuto a lamentare gravi danni da una così prolungata somministrazione di iodio, però ha regolarmente osservato dopo un breve e spesso molto rapido periodo di remissione un ritorno dei fenomeni tireotossici. Alla sospensione dello iodio tien dietro (8-12 giorni dopo) molto spesso un aggravamento dei sintomi morbosi. Starr consiglia quindi di decidersi subito all'intervento non appena verificatasi la remissione, e di non servirsi dello iodio come cura esclusiva del Basedow si bene, come indica Plummer, solo come preparazione all'operazione senza mai sospenderlo fino al momento dell'intervento.

La indicazione di Plummer viene accettata da Marion Read, da Mason, da Jackson, Mc Guire, Sturgis, Greene, ecc.. Christian mette ancora in rilievo i danni che insorgono dalla sospensione precoce della cura e l'aggravamento causato da un prolungato uso di iodio nel Basedow. Egli non nutre troppe speranze sulla cura iodica che può costituire una buona preparazione alla terapia chirurgica del Basedow, ma insiste sui danni che essa può provocare. C. E. de Sajous respinge l'uso dello iodio nel m. di Basedow.

Gli effetti della somministrazione di piccole dosi di iodio nel Basedow sono studiati ancora da Cowell e Mellanby. Questi AA. osservano come dopo

aver presentato un miglioramento di molti sintomi, alcuni infermi restano migliorati per settimane, altri ricadono, altri eccezionalmente presentano una violenta esacerbazione della malattia.

Deve essere tenuto presente il fatto riferito da molti AA. che contro queste frequenti ricadute e la riacutizzazione della malattia una nuova somministrazione di iodio abitualmente o non esercita più alcuna influenza benefica o diviene dannosa.

Noi dobbiamo ricordare infine gli studi istologici e chimici di Cattel sulle modificazioni che conseguono nella tiroide basedowiana alla somministrazione di iodio. Secondo Cattel la somministrazione di iodio determina in circa l'87 % dei casi di gozzo esoftalmico esaminati una involuzione della tiroide e fino ad un certo punto un direttamente proporzionale aumento del contenuto iodico della ghiandola. Sembra all'A. di poter interpretare il miglioramento clinico come dovuto alle modificazioni strutturali ma specialmente a quelle chimiche verificatesi nella tiroide durante la terapia iodica le quali permettono alla ghiandola di riassumere un'attività secretoria molto vicina alla normale. Vi sono ghiandole però con marcata involuzione le quali appartengono a pazienti ancora sofferenti di disturbi gravi e l'A. stesso rileva che le maggiori modificazioni anatomiche non corrispondono sempre al periodo del massimo miglioramento clinico. Questa dissociazione fa pensare a Cattel alla possibilità di una fase extratiroidea della sindrome morbosa. Circa la terapia l'A. è dell'avviso che non si possa in ogni caso seguire un identico trattamento anche rispetto al dosaggio dello iodio che va regolato a seconda i casi. Questi reperti istologici cui si possono aggiungere quelli riportati da Lahey dànno in parte spiegazione del maggior numero di mixedemi postoperatori per tiroidectomia subtotale osservati nei pazienti sottoposti a trattamento iodico preoperatorio. Lahey crede che nei basedowiani i quali hanno preso iodio la tiroide residua all'operazione diventi meno attiva. Conseguirebbe a ciò, secondo l'A., il consiglio chirurgico di eseguire resezioni più economiche lasciando «qualcosa di più» di tessuto tiroideo di quanto non si faccia abitualmente nei soggetti che non han preso iodio.

L'indicazione di Plummer all'uso dello iodio nel Basedow è stata estesa ancora ad altre circostanze. Così lo iodio è stato usato con buoni effetti e proposto per prevenire i gravissimi fenomeni del cosidetto ipertiroidismo postoperatorio (Jackson). Read ha adoperato la cura iodica come cura complementare agli interventi operatori sulla tiroide in quei malati che avevano mostrato di non avvantaggiarsi in modo manifesto dall'operazione stessa; egli ha potuto prolungare a lungo, con buoni effetti, la cura iodica in queste circostanze.

Questi ultimi successi riferiti alla somministrazione di iodio costituiscono in certo modo un passaggio all'uso dello iodio come cura medica esclusiva del m. di Basedow.

Così come era accaduto subito dopo le comunicazioni di Neisser anche oggi alcuni AA. hanno nuovamente ritentato l'uso dello iodio per una terapia interna del Basedow e sono stati così riferiti miglioramenti considerevoli e duraturi ottenuti in casi di m. di Basedow con piccole dosi di iodio date periodicamente ad intervalli più o meno lunghi di tempo.

Agli esperimenti in proposito precedentemente già ricordati noi vogliamo aggiungere quelli comunicati ancora nello scorso anno e in quest'anno. Mason ritiene che in un numero limitato di casi la cura iodica possa servire anche come una esclusiva ed utile cura interna. Mellamby parla, in qualche caso di m. di Basedow curato con iodio, di guarigione completa. Fr. Müller, pur dichiarandosi contro l'uso dello iodio nel Basedow, racconta di un caso del genere. Miglioramenti durevoli, per quanto eccezionali, sono riferiti da Fraser (4 anni di osservazione), da Head, ecc. Anche nei malati osservati recentemente da Biedl il miglioramento si è protratto per un periodo di tempo lungo dopo un trattamento con iodio (7 ctgr. pro die) fatto a periodi di 8-12 giorni con intervalli di 3-4 giorni ed è perdurato dopo la sospensione. Fraser consiglia per una prolungata cura iodica (sempre intermittente) un dosaggio molto più prudente di quello che si usa abitualmente per la preparazione dei malati all'operazione (2 gocce al giorno di una soluzione alcoolica di iodio al 10 %) ed insiste con energia non solo sulla scelta di dosi sempre molto piccole ma anche nella oculatezza più scrupolosa e vigile nell'uso dello iodio. Anche in unione ad altri mezzi terapeutici (raggi X: Starre, Means; arsenico ed iodio per via endovenosa: Mendel, ecc.), lo iodio ha condotto a buoni effetti e talora a guarigioni ritenute come durature.

Se noi cerchiamo di analizzare attraverso la letteratura in proposito un po' più da vicino quali manifestazioni della sindrome basedowiana risultino prevalentemente influenzate dallo iodio durante i periodi di miglioramento e quali invece siano meno o per nulla beneficate oppure aggravate possiamo dire quanto segue: L'esoftalmo resta quasi del tutto immodificato anche nei casi trattati a lungo e con buoni effetti. La tiroide invece diviene alquanto più piccola (in rari casi anche più grande) ma sopratutto si constata anche dopo poco tempo dall'uso di iodio un notevole indurimento della ghiandola. Questo indurimento della tiroide, specie se progressivo, deve indurre ad un dosaggio minore dello iodio (Fraser). Secondo alcuni chirurgi poi questa modificazione di consistenza della tiroide costituisce una difficoltà all'operazione. Un vantaggio invece sarebbe dato dal fatto che l'intervento si può eseguire con minor perdita di sangue e quindi si possono evitare così i gravi incidenti postoperatori nei basedowiani legati, secondo Dunhil, a queste emorragie intense dell'operazione. Di tutti gli altri sintomi sono specialmente bene influenzati in prima linea le modificazioni del ricambio e poi i fenomeni gastro-intestinali e nervosi, il peso corporeo, le condizioni del sangue, la tachicardia. Non sempre si ha una contemporanea ed egualmente benefica influenza su tutti questi sintomi.

Tra le controindicazioni all'uso dello iodio sono da ricordare in ogni caso: la presenza di fenomeni di compressione tracheale (Fraser) ritenuta pericolosa per la possibilità di comparsa in questi casi di fenomeni di soffocazione in seguito alla somministrazione di iodio; anche nei casi con sintomi gravi di insufficienza di circolo l'uso dello iodio è sconsigliato. Così nella coesistenza di tubercolosi polmonare deve essere rifiutato ogni tentativo di terapia iodica (F. Müller).

Se noi ci domandiamo ora, in considerazione della tutt'altro che rara possibilità che effetti dannosi per l'uso dello iodio insorgano anche dopo breve

tempo dalla somministrazione del medicamento, come dobbiamo comportarci per distinguere i casi che debbono essere assoggettati alla terapia iodica e quelli che senz'altro sono da scartare, non troviamo altra controindicazione se non quella risultante dall'esperienza e dai concetti di Plummer e Boothby (confermata da numerosi AA. tra cui ultimamente Biedl, Fraser, Mellanby, ecc.) di eliminare cioè i malati con gozzo tossico. Abbiamo già accennato alle difficoltà notevoli che si incontrano da noi per tale distinzione. In certo modo, stando all'esperienza di Biedl, la presenza nei malati con gozzo e sintomi basedowiani di chiare note di costituzione astenica (veri basedowiani) indica questi malati come adatti particolarmente a risentire i beneficii dello iodio senza che insorgano eventuali dannose azioni. La gravità e la acuzie del processo morboso non controindicano l'uso dello iodio. Marañon consiglia proprio in netta opposizione con tutti questi AA. di scegliere, almeno per ciò che si riferisce ad una cura medica del Basedow con piccole quantità di preparati iodici, accuratamente i casi, scartando quelli di ipertiroidismo acuto e puro, sopratutto se accompagnato da rapido dimagramento e da un metabolismo basale superiore a + 30 % e di limitarsi ad usare lo iodio nei casi di gozzo basedowificato, nella fase di declino dell'accesso ipertiroideo. Non può essere taciuto in proposito alla scelta dei casi adatti per una terapia iodica, come quasi da tutti gli AA. venga in modo significativamente insistente raccomandata la più vigile e scrupolosa sorveglianza dei malati osservando quotidianamente gli effetti della terapia onde poterla opportunamente modificare e sospendere per evitare eventuali danni. Così secondo alcuni AA. (Mason, Liebsny) il comportarsi del M. B. può servire per decidere se l'uso dello iodio debba essere continuato o debba esserne modificata la quantità o debba venire senz'altro sospeso. Sarebbero inadatti alla continuazione dell'uso dello iodio i malati che non mostrano una netta diminuzione del metabolismo basale o mostrino al contrario un persistente elevarsi di questo; secondo altri dovrebbe essere tenuto in particolare considerazione il comportamento del polso e l'andamento del peso corporeo (Loewy e Zondek, Rosenow, ecc.).

Nessuna risposta è per ora possibile di dare alla domanda: per quale ragione solo alcuni malati di m. di Basedow restano per lungo tempo così beneficamente influenzati dall'uso dello iodio?

Non può mettersi in dubbio che simili miglioramenti possano intervenire e durare per anni. Ciò è stato osservato dai più antichi e dai più recenti AA. Un fatto è certo: che queste lunghe remissioni della malattia determinate dallo iodio sono molto rare mentre è maggiore il numero dei casi che in seguito a cura iodica esclusiva e protratta, anche se opportunamente frazionata in periodi di tempo più o meno lunghi, mostrano peggioramenti manifesti.

Pur fra i tanti successi riferiti non sono mancate ancora recentemente, come in parte abbiamo detto, in ogni paese voci ammonitrici contro qualsiasi tentativo di somministrazione dello iodio nella malattia di Basedow. Pochi mesi or sono Fr. Müller riferiva di aver potuto constatare in una serie di casi dopo breve cura iodica un certo miglioramento e una sorprendente euforia; ma alcune settimane più tardi comparve una grave ricaduta con tutti i sintomi di una minacciosa ipertireosi compresa una eccitazione psichica di alto grado.

Si può dunque giudicare (osserva Müller) il successo di una tale cura iodica in ogni caso non dopo una osservazione di poche settimane, ma si deve assolutamente aspettare il decorso ulteriore per venire ad un sicuro giudizio sulla reale utilità del metodo.

Anche Schlesinger si esprimeva in questi termini in un articolo scritto nello scorso anno: « Io vorrei energicamente appoggiare l'opinione del professore Eiselsberg di considerare ogni basedowiano estremamente sensibile allo iodio. Lo iodio, come sulla base di lunghe esperienze devo rilevare, nella maggioranza dei casi non è sopportato nè in grandi nè persino in piccolissime dosi ».

* * *

Noi abbiamo studiato l'effetto dello iodio in 14 malati di m. di Basedow genuino, osservando quali modificazioni lo iodio determina negli infermi in un primo periodo di tempo corrispondente alla così detta « remissione » e successivamente come si comportano i malati in seguito all'uso di iodio in dosi più piccole somministrate periodicamente ed intermittentemente. Otto di essi sono stati accuratamente seguiti. Si è avuto cura di scartare infermi che prima dell'inizio dei fenomeni avessero già da tempo gozzo. Le nostre ricerche sono state condotte adoperando liquido di Lugol (J :5, KJ :10, H_2O :100) nelle modalità che sono segnate per ogni singolo infermo.

Sei malati, di cui non riportiamo come per gli altri i dati relativi più importanti perchè di essi non abbiamo potuto prendere sistematicamente le modificazioni del M. B., sono stati curati tutti ambulatoriamente.

In questi infermi non si è osservato una sostanziale remissione dei sintomi morbosi, nè aumento del peso, nè miglioramento delle condizioni del polso durante il periodo della somministrazione di iodio (dosi massime 10 gocce giornaliere raggiunte gradatamente con dosi iniziali di 2 gocce *pro die*). Questo periodo di cura iodica ha variato da un minimo di 15 giorni ad un massimo di 3 mesi. La somministrazione iodica è stata fatta a periodi di 10 giorni separati da pause di 4-6 giorni. Uno solo dei malati, dopo 8 giorni, mostrò scomparsa della diarrea, senso di benessere, aumento del peso di circa 1 Kgr. Ma in seguito la malattia non fu in nessun modo influenzata dall'uso di iodio.

Due malati (uno dopo 25 giorni, l'altro dopo 36 giorni di cura iodica) presentarono un rapido ed improvviso aggravamento dei fenomeni morbosi con perdita di peso (in uno dei malati 4 Kg. in 14 giorni) aumento della tachicardia, insonnia, cefalea e sovraeccitabilità psichica.

Caso I. — R. D., donna di anni 37. Nell'anamnesi familiare e remota dell'inferma non esistono dati di importanza. Prima mestruazione a 15 anni. Successive mestruazioni sempre normali. 14 anni avanti, mentre è in Egitto, si ammala improvvisamente con cefalea, vomito e febbre. Dopo qualche settimana, mentre è in Ospedale, protrusione dei bulbi oculari; più tardi ingrossamento del collo, tremori e sudorazione abbondante. È costretta a lasciare l'Ospedale e lavorare. La grave stanchezza, il senso di profondo malessere ed il deperimento la costringono spesso a lunghi periodi di riposo. Con alternative di miglioramenti e di peggioramenti questi fatti hanno sempre persistito. Due anni or sono matrimonio. L'anno scorso aborto al 3° mese.

Da circa un mese febbre alla sera fino a 38, dimagramento, intensa depressione ed impossibilità al lavoro per l'estrema esauribilità. Diarrea. All'esame si nota: Stato di nutrizione molto scaduto. Peso: Kgr. 39,650. Altezza m. 1.58. Cute pallida, spiccati fenomeni vasomotori; eccitabilità idiomusco-

lare. Sudori improvvisi ed abbondanti. Costituzione scheletrica gracile. Torace lungo e ristretto. X costa fluttuante. Arti superiori ed inferiori molto lunghi rispetto alla lunghezza e volume del tronco. Mani lunghe, strette, con dita affusolate. Perdita di molti capelli. Palpebre superiori pigmentate (colorito bruno-chiaro).

P. 124 ritmico; R. 24; T. 38,3; Sguardo fisso, aspetto terrificato. Esoftalmo molto accentuato con facile lussabilità dei bulbi oculari (all'esoftalmometro di Calderaro a d. +7, a s. +7,5. Graefe, Moebius, Stelwag presenti. Tremori intensi alle mani. Tiroide grande quanto una piccola mela, liscia, regolare, un pò dolente, di consistenza molle, pulsante. Fremito vasale e soffio sistolico su tutta la tiroide. Circonf. collo cm. 35 1/2. Pulsazione cardiaca diffusa e vivace. Cuore debordante 1/2 cm. a d. Posizione, grandezza e conformazione del cuore (all'esame radioscopico) normali. Mx 110. Mn. 75. Linfocitosi (55 %). Ipersensibilità adrenalinica (iniez. endov. 0.01 mgr. adren. Mx +48. P. +32). M. B. +29 %.

Dopo una settimana di degenza in Clinica l'inferma è migliorata. Essa è più calma; la temperatura febbrile è diminuita (37, 37,6); anche il P. è divenuto meno frequente (intorno a 100).

Al 12° giorno:

P. 104; M. B. +18 %; Peso: kg. 41.100; Ipers. adren.: Mx +42, P +34; Grado esoft.: O. d. + 7, O. s. + 7,5; Circonf. collo: cm. 35.

S'inizia la cura iodica (Lugol 4 gt. per 3 gg., 6 gt. per 5 gg.) Le condizioni della malata migliorano ancora. La temperatura subfebbrile è del tutto scomparsa. Sudori meno abbondanti e meno frequenti. P. 90; Peso kg. 41,300; Diarrea scomparsa. Si continua con 10 gt. di Lugol pro die.

Al 13° giorno di cura:

P. 84; M. B. +6 %; Peso: Kg. 42; Linfoc.: 33 %; Grado es.: O. d. +7. O. s. +5; Circonf. collo: cm. 33 1/2.

La malata si sente molto meglio. Persiste il miglioramento dei sintomi morbosi. Essa è più tranquilla e l'astenia è sensibilmente migliorata. La consistenza della tiroide non è modificata.

Si diminuisce gradatamente lo iodio (in 4 giorni si scende da 10 gt. a 2 gt. e si continua per 10 giorni).

Al 20° giorno di cura:

P. 80; M. B. +8 %; Peso: kg. 42,600; Linfoc. 39 %; Circonf. collo cm. 34; Ipers. adren.: Mx +40. P. +39.

Si sospende lo iodio e la malata vien dimessa dopo 10 giorni in queste condizioni:

P. 90; M. B. 8 %; Peso: kg. 43,300; Linfoc.: 37 %; Ipers. adren.: Mx +39, P. +36; Grado esof.: O. d. +7, O. s. +5; Circ. collo: cm. 34.

L'inferma si ripresenta dopo una settimana. Essa ha ripreso le sue occupazioni; può lavorare e si sente bene. Dopo altri 13 giorni la malata ritorna lagnandosi ancora di stanchezza e di cefalea. Il polso è ridivenuto frequente (108). Il peso è stazionario: kg. 42,900. La malata appare più nervosa. Una settimana dopo appaiono diarrea, acidità gastrica ed ancora elevazioni febbrili.

Nuova somministrazione di iodio (Lugol 2 gt. al giorno per 4 gg; 4 gt. per 8 gg.).

Alla fine della cura la malata è sempre agitata. Ha insonnia. Persiste la cefalea ed è tormentata da un intenso senso di calore diffuso a tutto il corpo. Crisi di cardiopalmo intensi e frequenti. Tachicardia (120); M. B. + 23 %.

Si sospende lo iodio.

Ancora per oltre 2 mesi l'inferma è rimasta press'a poco in queste condizioni, che sono migliorate dopo circa 40 giorni di soggiorno in campagna. La malata viene operata, al ritorno dalla campagna, di strumectomia; non fu fatta precedere cura iodica. Fino ad oggi (5 mesi dall'intervento) persiste il miglioramento notevole succeduto all'operazione.

Caso II. — M. D., donna di anni 22. Nubile. Proviene da regione indenne da gozzo. Nel gentilizio nulla di importante. Nell'anamnesi remota infezione morbillosa a 6 anni. Prima mestruazione a 13 anni; mestrui successivi sempre irregolari per ritmo e quantità. Da 3 anni dapprima accessi di cardiopalmo e

tachicardia di breve durata insorgenti improvvisamente; più tardi, dopo circa un mese, il cardiopalmo e la tachicardia divengono continui e compare esoftalmo, ingrossamento della tiroide e tremori. La malata dimagra notevolmente; ha continuo e penoso senso di calore diffuso a tutto il corpo, stanchezza invincibile, cefalea, profonda depressione psichica con crisi di pianto frequenti. Questi fatti divengono rapidamente molto intensi così da costringere la malata a letto per oltre un mese. Durante questo tempo si constatano irregolari e modiche elevazioni termiche (37.2-37.6). I fenomeni si attenuano, gli accessi di tachicardia si fanno più rari e le condizioni restano stazionarie per oltre due anni. Da 2 mesi il polso, sempre frequente (intorno ai 120), diviene spesso così rapido che l'inferma non riesce a contarne i battiti. È aumentata l'eccitabilità psichica, il peso del corpo è diminuito ancora di 3 kg. Inoltre è comparsa diarrea spesso molto intensa (fino ad 8-10 scariche al giorno).

All'esame l'inferma appariva, nonostante la subìta diminuzione di peso, in discrete condizioni di nutrizione. Peso kg. 49.3; Altezza 1.55. Cute ben irroráta, madida di sudore specialmente alle palme delle mani. Scheletro regolare. Nessuna nota costituzionale anormale. Peli e capelli normali e normalmente distribuiti. Non pigmentazioni cutanee e mucose.

P. 130 ritmico; R. 26; T. 37.

Facies basedowiana. Lieve esoftalmo bilaterale (all'esoftalmometro di Calderaro a d. + 3, a s. + 2). Moebius presente. Graefe assente. Sclere lucide. Tiroide manifestamente ingrossata, di consistenza ovunque molle elastica, a superficie liscia, regolare, indolente. In nessun punto della ghiandola si palpano nodi. Netto fremito vascolare su tutta la ghiandola che pulsa chiaramente. All'ascoltazione sulla tiroide soffio vascolare intenso. Tremori a piccole scosse molto pronunciati. Impulso cardiaco diffuso. Area cardiaca normale. Soffio sistolico alla punta e sui grossi vasi. Telo-ortodiagramma: diametri cardiaci normali. All'esame radioscopico cuore medianizzato, a goccia, con pulsazione a pompa. Mediastino ant. e post. libero. Linfocitosi (42.7 %); Mx 130; Mn 80; Circonf. collo: cm. 39.

Ipersensibilità adrenalinica spiccata (iniez. endov. adrenal. mmgr. 0.01; Mx +55; P. +32); M. B. +16 %.

La malata è curata ambulatoriamente con iodio (Lugol 2 gt. per 3 gg., 4 gt. per 3 gg., 6 gt. per 4 gg.).

In questo periodo la malata non ha avuto a constatare nessun miglioramento dei fatti prima notati. Obbiettivamente il P. è sempre frequente (136), il Peso è immodificato.

Si continua per altri 5 giorni nella somministrazione di 4 gt. di Lugol. Alla fine di questo periodo di cura l'inferma si ripresenta accusando cefalea, insonnia, aumento del cardiopalmo e della frequenza degli accessi di tachicardia. P. 140; M. B. +20; Peso: kg. 47; Circonf. collo: cm. 38; Misura esoft. id.

Si sospende lo iodio.

La malata viene ricoverata in Clinica e messa a riposo assoluto in letto. Dopo 13 giorni: diminuzione della cefalea, della tachicardia, degli accessi di cardiopalmo. P. 110. Persistono le elevazioni della T. Peso kg. 48,700.

Si inizia una nuova somministrazione di iodio tenendo l'inferma a letto. (Lugol 2 gt. per 3 gg., 4 gt. per 3 gg., 6 gt. per 4 gg.).

Durante gli ultimi 2 giorni la malata ha di nuovo accusato cefalea e cardiopalmo. Essa ha un penoso senso di secchezza delle fauci e dolore ai bulbi oculari. La notte è destata dagli accessi di tachicardia con senso di costrizione retrosternale. Il Peso è diminuito: Kg. 48.350.

Si continua con 4 gt. di Lugol.

Circa una settimana dopo: i sintomi accusati persistono, il M. B. non si è modificato (+10). Il peso è diminuito: kg. 46,500. Il polso sempre frequente (120-150). Ipers. adren. Mx +48; P. +26. La tiroide non è modificata nel volume e nella consistenza. Non si somministra più iodio.

La malata si reca durante l'estate in montagna ove resta per circa 3 mesi. Al ritorno essa è nettamente migliorata. P. 100; Peso kg. 54. Gli accessi di tachicardia, durante il soggiorno in montagna, si presentarono solo di rado. La malata è da oltre un anno a servizio e può accudire alle proprie occupazioni senza fastidi eccessivi.

CASO III. — B. M., uomo di anni 35. Proviene da luogo ove non esiste gozzo. Fino ad 8 anni ha sofferto di enuresi notturna. Non convulsioni. Ha condotto sempre vita fortemente agitata per gravi dissensi familiari vivendo fin dall'età di 15 anni sotto l'incubo della minaccia di morte fattagli da un suo parente che più volte tentò di aggredirlo. Uccide a 24 anni, per difesa, in una di queste aggressioni il suo persecutore. Il malato perde per varie ore la coscienza ed in seguito il ricordo completo dell'accaduto. In prosieguo è sempre terribilmente perseguitato dal pensiero di questo delitto e viene malinconico, timido.

Tre mesi prima dell'ingresso in Clinica improvvisamente l'infermo è colto da grave agitazione con stato ansioso, senso di malessere generale, cardiopalmo, impossibilità a qualsiasi applicazione mentale, elevazioni termiche quotidiane fino a 38.5. Il malato è costretto a letto. Suda abbondantemente, ha tremore diffuso a tutto il corpo e sensazione penosa di calore. Dopo circa 20 giorni compare un evidente ingrossamento del collo mai prima notato e poco dopo esoftalmo.

Vengono praticate all'infermo iniezioni di iodio (iodio ctgr. 1, ioduro di potassio ctgr. 2) quotidinamente. Dopo 8 iniezioni si è costretti ad interrompere la terapia. Il malato perdette rapidamente, in soli 7 giorni, 4 kg. di peso e si manifestarono diarrea, aumento della tachicardia (P. fino a 160 da una media precedente di 120). Durante le ultime iniezioni, subito dopo la somministrazione di iodio, il malato avvertiva cardiopalmo, cefalea intensa ed aumento dell'eccitazione psichica. Nei 3 mesi di malattia l'infermo perde 22 kg.

All'ingresso in Clinica:

Condizioni notevolmente scadute. Altezza m. 1.75. Peso kg. 42. Arti sup. ed inf. molto lunghi. Torace lungo, appiattito e ristretto; false coste quasi a contatto delle creste iliache. Ingrossamento a corona di rosario di tutte le articolazioni condro-sternali. Addome piccolo. Cute del corpo ben irrorata, umida di sudore. Vasto neo pigmentato piano della 1/2 d. dell'addome. Testicoli ipotrofici. Scarsi e radi capelli (caduti durante la malattia attuale), scarsi peli al pube, alle ascelle e al mento. L'infermo è agitatissimo.

Aspetto basedowiano caratteristico. Esoftalmo bilaterale. Fenomeni oculari presenti. Polso frequente (120), ritmico, celere. Mx 120, Mn 60 (Riva Rocci). Tiroide ingrandita circa 3 volte il normale; consistenza uniformemente molle-elastica; liscia. Fremito e soffio vascolare intensi su tutta la ghiandola. Circonferenza del collo cm. 38 1/2.

Tremore spiccato delle mani a piccole e rapide scosse. Fenomeni vasomotori vivaci. Intensa eccitabilità idiomuscolare. Cuore debordante dalla margino-sternale d. di circa 2 cm. Soffio sistolico su tutti i focolai. All'esame con i raggi X cuore medianizzato, pendulo. Pulsazione a pompa.

Segni semeiologici e radiologici di grosso timo.

All'esame del fondo oculare persistenza in O. s. di fibre mieliniche intorno alla papilla.

Linfocitosi 42 %.

Esoftalmometria (Esoftalmom. Calderaro): O. d. e O. s. +5 mm.; R. O. C. +18; M. B. +44; Ipers. adren.: Mx +58, P. +34.

Dopo 11 giorni di assoluto riposo a letto:

Peso: kg. 43,200; M. B. +30; Polso 90-100; T. 36.5-37.2; R. O. C. +14. Il malato è però sempre inquieto, ansioso. Riposa poco. Sudorazione profusa.

Dopo 3 giorni:

Cura iodica (2 gt. per 2 gg.; 4 gt. per altri 2 gg.; 6 gt. per 4 gg.).

Al 7° giorno di cura:

M. B. + 39; Peso: Kg. 41.600; Polso: 136; R. O. C. + 20. La diarrea è cessata; il malato ha forte cefalea.

Si continua la cura iodica (6 gt. al giorno per altri 6 giorni).

Al 13° giorno il malato appare di nuovo molto eccitato. Durante la notte non ha potuto dormire per lo stato di eccitazione, il cardiopalmo ed un tremito diffuso a tutto il corpo. In certi momenti della notte il malato ha avuto delirio con allucinazioni e si è stati costretti a sorvegliarlo. T. 38,7. Polso 148.

Si continua la cura iodica con 2 gt. giornaliere. Il malato è sempre ecci-

tato. Il polso è rimasto tra i 140 e i 150. La cefalea persiste intensa. È ricomparsa la diarrea.

Al 15° giorno:

M. B. + 52; Peso: kg. 39,300; Polso: 160; Linfoc. 29 %; Grado esoft.: O. d. e O. s. 6; Circonf. collo: cm. 37 1/2; Ipers. adren.: Mx + 62, P. + 29; R. O. C. +14.

Si sospende lo iodio. Si somministra bromuro di canfora, strofanto e valeriana. Le condizioni migliorano gradatamente.

Al 33° giorno (19 giorni dalla sospensione di iodio):

P. 120; M. B. +38; Peso: kg. 40; R. O. C.: +16.

L'infermo è divenuto più calmo, ha ancora insonnia. Persistono gli accessi di cardiopalmo e il senso di calore alla testa. La diarrea è scomparsa.

Caso IV. — L. G., donna di anni 43. Precedenti familiari é personali negativi. Da 3 anni insieme con la comparsa di un ingrossamento del collo, esoftalmo, tremori, tachicardia, vampe di calore alla faccia, stanchezza invincibile, dimagramento.

Una cura di riposo in montagna protratta per 6 mesi determina una notevole remissione dei fenomeni morbosi. Persiste l'esoftalmo. Per circa un anno la malata può accudire alle proprie occupazioni abbastanza bene se si eccettuino i fini lavori domestici (ricamo) a causa del tremore, molto diminuito, ma sempre persistente. Da 6 mesi di nuovo, durante la menopausa, palpitazione, tachicardia, dimagramento ed astenia intensa.

Viene consigliata una cura con antitiroidina ma la malata è costretta a sospenderla perchè stava peggio. La cura viene ripresa e la malata non può continuarla perchè ancora una volta essa le arreca più che beneficio un senso di maggior malessere, aumento della cefalea, stanchezza.

L'esame di questa malata non mette in rilievo nessuna particolarità della costituzione. Essa è armonicamente conformata. L'esame degli organi toracici non fa rilevare nulla di speciale all'infuori di una diffusa pulsazione della regione del cuore con impulso della punta molto forte. I diametri cardiaci sono normali e l'ascoltazione rivela in contrasto con la forza dell'urto della punta dei toni ottusi. Mx 140, Mn 75.

Esoftalmo bilaterale molto manifesto con chiari fenomeni oculari. Tiroide di consistenza elastica, a superficie liscia, regolare, indolente. Piccolo fremito vascolare sul lobo d. ove all'ascoltazione il soffio è più intenso e più lungo che sul lobo s. Tremore manifesto. Linfocitosi 38 %.

Polso 125; M. B. +21 %; Peso: kg. 52,300; Ipers. adren.: Mx +40, P. +28; Circonf. collo: cm. 37; Grado esoft.: O. d. +4, O. s. +7.

La malata viene curata dapprima ambulatoriamente con 4 gt. di Lugol giornaliere.

Dopo 14 giorni nessun miglioramento apprezzabile dei sintomi riferiti dall'inferma:

Polso 115; M. B. +19; Peso: kg. 51,900.

L'inferma viene accolta in Clinica. Dopo una settimana di riposo a letto i sintomi della malattia e gli esami praticati non dimostrano evidenti variazioni dei fenomeni morbosi.

Si comincia a somministrare iodio (4 gt. di Lugol per 3 gg., per altri 3 gg. 6 gt., e poi 10 gt. al giorno).

Dopo 16 giorni le condizioni della malata sono migliorate. Essa appare molto più calma, e il sudore e la diarrea sono diminuiti.

Polso 80; Peso: kg. 53,200; M. B. +18.

Dopo altri 7 giorni perdura e si accentua il miglioramento dello stato generale.

L'astenia è diminuita.

M. B. +21; Peso: kg. 54; Polso: 78-82; Linfoc.: 25 %.

L'inferma vien dimessa e lo iodio che era stato gradatamente diminuito è sospeso del tutto all'uscita. La malata, che a tutt'oggi è in nostra osservazione (6 mesi) non ha avuto nessuna modificazione apprezzabile dei sintomi morbosi. Per tre mesi ancora sono state somministrate ambulatoriamente da 2 a 4 gt. al giorno di Lugol per periodi di una settimana separati da 4 giorni di riposo. Il decorso della malattia è rimasto stazionario.

Caso V. — F. A. M., donna di anni 32. Madre diabetica. I primi segni della malattia rimontano a 2 anni. Essa ebbe inizio con ingrossamento della tiroide, cardiopalmo, tremori, astenia, vampe di calore. La comparsa di fenomeni di eccitazione psichica molto gravi costrinsero all'internamento della malata in una casa di cura per oltre un mese. L'inferma peggiora ancora, e dimagra rapidamente; compare esoftalmo e diarrea e i mestrui diventano irregolari nel ritmo ed abbondanti. Con la permanenza in campagna per 4 mesi si ha un miglioramento spiccato dello stato generale. Persistono i tremori, l'esoftàlmo e l'ingrossamento della tiroide.

Da 2 mesi di nuovo astenia spiccata, crisi di diarrea, senso di caldo continuo, cardiopalmo, cefalea.

All'esame si nota: Soggetto pallido, molto magro, in condizioni di nutrizione scaduta. Altezza m. 1.56; Peso: kgr. 74,600.

I rapporti dei vari segmenti del tronco e degli arti sono normali.

Esoftalmo, sguardo fisso, occhio lucente, lagoftalmo, aspetto ansioso. Graefe, Moebius e Stelwag presenti. Pigmentazione bruna delle palpebre. Assenza di pigmentazioni delle mucose ed in altre parti del corpo.

Tiroide grande quanto un mandarino, molle-elastica, liscia e pulsante. Spiccato turgore delle vene della regione tiroidea.

Fremito e soffio vascolare su tutta la ghiandola. Tremori vivaci.

All'esame dei vari organi non si notano alterazioni particolari. Mediastino libero. Cuore clinicamente ed all'esame radiologico normale. Mx 130, Mn 65.

Polso 128; M. B. +22 %; Peso: kg. 47.600; Linfoc.: 34 %; Circ. collo: cm. 37 1/2; Ipers. adren. Mx +41, P. +26; Grado esoft.: O. d. + 4, O. s. + 3.

Si somministra liquido di Lugol (2 gt. per 3 giorni; 6 gt. per 4 giorni).

Dopo 7 giorni l'inferma si lagna di cefalea più intensa e dice di non sentirsi in nessun modo migliorata. Polso 134; Peso: kg. 46,900. Tiroide un pò più dura di prima.

Si continua l'uso di iodio: Lugol 4 gt. giornaliere.

Dopo altri 8 giorni la malata dice di star peggio: dorme meno, è più agitata, soffre di più frequenti accessi di cardiopalmo con Polso molto frequente (fino a 142) e la cefalea con senso di pulsazione alla testa è molto forte. L'inferma appare più eccitata ed emozionabile.

All'esame non si notano modificazioni dell'osoftalmo e dei sintomi oculari. La tiroide si mostra un po' ridotta nel volume e di consistenza più dura. Il tremore è molto intenso. Forte impulso diffuso della regione cardiaca. Vivaci fenomeni vascolari.

P. 130; Peso: kg. 44.150; M. B. + 39 %; Ipers. adren.: Mx + 48, P. 28; Linfoc.: 26 %. Si sospende lo iodio.

Dopo 15 giorni la malata ritorna riferendo di sentirsi sempre peggio; essa ha una forte agitazione ed un continuo senso di malessere. Durante la notte dorme pochissimo ed è destata da accessi di cardiopalmo e di soffocazione. La sudorazione ed il senso di caldo sono aumentati.

L'inferma pesa 43 kg. Il Polso è molto frequente: 142; Linfoc.: 29 %; Circonf. collo: cm. 37; Grado Esoft.: O. d. + 4, O. s. + 3.

Si intraprende l'irradiazione della tiroide. Dopo un mese e mezzo la malata è migliorata. Essa è più calma. Non ha cefalea. Anche il senso di stanchezza è notevolmente diminuito. La tiroide si è poco modificata nel volume; in nulla modificati l'esoftalmo ed il tremore. Sonno tranquillo. Cardiopalmo molto diminuito.

Peso: kg. 46.200; P. 110; M. B. + 21 %.

Si somministra iodio in soluzione acquosa (Iodio gr. 5, ioduro di K gr. 10, acqua gr. 100) colorata con bleu di metilene senza che la malata sappia che la soluzione contiene iodio: 1 cucchiaino da caffè in una tazza di latte.

Dopo 9 giorni l'inferma comincia nuovamente ad essere disturbata dal cardiopalmo e dalla cefalea. Il Peso resta stazionario e così il M. B. Il Polso è divenuto più frequente (120). Essa dice di sentirsi poco bene « come quando prendeva iodio ».

Per altri 10 giorni si continua a somministrare 1 cucchiaino da caffè della detta soluzione iodo-iodurata.

I disturbi aumentano.La malata ha di nuovo insonnia e cefalea.

Dopo 18 giorni di questo nuovo periodo di cura:
Peso: kg. 43.200; P. 132; M. B. + 30 %; Ipers. adren.: Mx + 34, P + 32.
L'inferma non si è fatta più rivedere.

CASO VI. — P. C., donna di anni 51. Nessun rilievo speciale si pone in evidenza dall'anamnesi familiare e personale. L'inferma è stata sempre di carattere molto impressionabile ed eccitabilissima. Mestrui regolari. Menopausa a 49 anni, decorsa normalmente. 7 mesi prima dell'ingresso in Clinica debolezza progressiva e deperimento nonostante che l'appetito fosse aumentato e la nutrizione abbondante. Poliuria e polidipsia. In un esame di urine non fu dimostrata presenza di zucchero. Abbondante perdita di capelli, sudorazione, senso di caldo, eccitabilità psichica. Dopo 2 mesi manifesto ingrandimento della tiroide, tremori ed esoftalmo.

Obiettivamente: Nessuna nota costituzionale speciale. Stato di nutrizione molto scaduta. Colorito roseo. Dermografismo rosso vivace. Peso kg. 51.300. Altezza m. 1.66.

Esolftalmo più accentuato a d. Lagoftalto; sclere lucide. Palpebre pigmentate in bruno. Fenomeni oculari (Graefe, Moebius,) presenti. Tiroide quanto una mela, di consistenza molle; superficie liscia; leggermente dolente alla palpazione. Soffio vascolare su tutti e due i lobi tiroidei.

Tremore delle mani intenso.

All'esame dei vari organi ed apparati null'altro di notevole.

Mx 120, Mn 60.

Glicemia 1.40.

Nelle urine glucosio 5 ‰; non acetone nè acido diacetico.

P. 104; M. B. + 34; Linfoc. 49 %; Ipers. adren.: Mx + 30, P + 26; Circonf. collo: cm. 36; Grado Esolft.: O. d. + 6, O. s. + 3.

Dopo 14 giorni di degenza le condizioni sono migliorate. L'astenia è meno intensa e così il cardiopalmo. L'inferma è più tranquilla. La glicosuria è scomparsa.

P. 100; M. B. + 20; Peso: kg. 52.

Si inizia una cura iodica (4 gt. Lugol per 2 giorni; 6 gt. per 2 giorni; X gt. per 5 giorni).

La malata è più tranquilla; riposa bene durante la notte. I disturbi subiettivi sono molto meno intensi di prima.

Si continua con la somministrazione di X gt. di Lugol *pro die*.

Al 13° giorno:

P. 102; M. B. + 10; Peso: kg. 52.200; Immodificato il grado di esoftalmo e l'intensità della ipers. adren.; Consistenza della tiroide immodificata. Circonf. collo: cm. 34; Zucchero nelle urine 2 ‰; Glicemia 1.18.

La malata lascia l'Istituto in queste condizioni, e di essa non si hanno ulteriori notizie.

CASO VII. — M. O., donna di anni 34. Nulla nei familiari e nei precedenti della malata. A 24 anni deperimento, cefalee intense, astenia ed impossibilità per oltre 2 mesi ad accudire a qualsiasi occupazione. 3 anni fa lacrimazione, dolore gravatico ai bulbi oculari e protrusione dei bulbi stessi. Dopo circa 2 mesi comparsa di tremore intenso alle mani, cardiopalmo, deperimento. 1 anno dopo il medico curante constata per la prima volta un ingrossamento della tiroide. Nessun giovamento da cure sedative praticate. Da 4 mesi diarrea, acidità, agitazione, perdita di 7 kg. in peso.

All'E. O. nessuna anomalia costituzionale se si eccettui una considerevole lunghezza delle mani molto strette, magre, con dita a punta. Stato di nutrizione un po' scaduto. Cute ben irrorata. Fenomeni vasomotori vivaci.

Altezza: m. 1.67; Peso: kg. 58; Grado Esoft.: O. d. + 7, O. s. + 2; Occhio lucente; Graefe, Moebius e Stelwag presenti.

Tiroide ingrossata, molle, elastica, liscia e pulsante. Su tutta la ghiandola si ascolta un soffio vascolare accentuato. Tremori vivaci.

L'esame dei vari organi non mette in rilievo alterazioni di sorta.

P. 104; M. B. +18; Peso: kg. 58; Circonf. collo: cm. 39. Ipers. adren.: Mx + 32, P + 28; Linfoc. 33 %.

Dopo 12 giorni di semplice riposo a letto la malata afferma di sentirsi meglio. È più tranquilla, il senso di stanchezza diminuito, può dormire di più durante la notte senza essere destata dal cardiopalmo.

P. 90-96; M. B. + 9; Peso: kg. 59.200; Circonf. collo: cm. 38.

Allora si inizia una cura iodica (Lugol 4 gt. il 1° giorno, 6 il 2° giorno, 10 gt. nei giorni successivi).

L'inferma sopporta la cura senza incidenti. Essa riferisce di avere un senso subiettivo di maggior benessere da che ha cominciato a prendere il Lugol. L'aspetto della malata è nettamente migliorato. Scomparso è il dolore gravativo ai bulbi oculari.

All'8° giorno:

Peso: kg. 59.800; P. 90; Linfoc. 28 %; Ipers. adren.: Mx + 29, P. + 28.

Al 14° giorno la malata appare ancora migliorata nello stato generale. L'umore è buono. Il sonno tranquillo. Il senso di stanchezza del tutto scomparso. L'alvo regolare.

Peso: kg. 60.900; P. 80; M. B. + 6.

Si continua l'uso di iodio diminuendo lo iodio di 2 gocce al giorno e poi si sospende del tutto.

La malata esce dalla Clinica, 5 giorni dopo la sospensione completa dello iodio, in condizioni notevolmente migliorate.

M. B. + 4 %; Peso: kg. 61.600; P. tra 70 e 80; Circonf. collo: cm. 37 1/2; Tiroide diminuita di volume, molto più dura di prima.

Dopo circa un mese la malata ci scrive dicendo di cominciare a star male di nuovo e chiede con insistenza la medicina che le ha tanto giovato. Essa non viene prescritta. Dopo 20 g. l'inferma scrive che il Polso supera sempre le 100 pulsazioni, che è nuovamente dimagrata (kg. 56), che non dorme quasi mai la notte e che stata costretta nuovamente a letto per l'intensa debolezza.

Si consiglia una cura iodica: Lugol 4 gt. al giorno.

La malata all'8° giorno di questa cura diviene molto eccitata; il tremore è intenso; l'espressione terrificata.

P. 146; Peso: kg. 52.300; M. B. + 23.

L'inferma si lagna di cefalea e di insonnia. La diarrea invece è diminuita. L'astenia è così profonda che anche il più moderato movimento riesce sommamente penoso alla malata.

Si sospende la cura iodica e si pone l'inferma a letto. Il decorso ulteriore della malattia si svolge in modo grave. Dopo oltre 2 mesi di riposo la malata ha ancora polso frequente (120) ed il peso oscilla tra 51 e 52 kg. Solo dopo 3 mesi di riposo quasi assoluto a letto le condizioni della malata volgono verso un miglioramento. In quest'epoca:

P. 102; Peso: kg. 54.

L'inferma è ancora sotto la nostra osservazione.

Caso VIII. — B. M., donna di anni 30. In famiglia non esistono malattie della nutrizione nè disposizioni morbose particolari. Tifo a 12 anni senza speciali conseguenze. Mestrui sempre regolari. Due anni fa cefalea intensa, ambascia, spossatezza, tremori. Dopo qualche mese fastidioso senso di pulsazione del cuore, accessi di tachicardia, mutamento dello stato psichico (irascibilità, impulsività). Subito dopo protrusione dei bulbi oculari e struma. Un anno dopo crisi di diarree intense, e rapido dimagramento. Curata senza effetto con sedativi e diatermia. Da due mesi aumento della cefalea, dell'astenia, della tachicardia e delle crisi diarroiche; vampe di calore alla faccia, sudori improvvisi ed intensi.

Obiettivamente: costituzione scheletrica gracile. Proporzioni normali dei vari segmenti degli arti fra loro e rispetto al tronco. Rapporti normali fra torace e addome.

Altezza: m. 1.63. Peso: kg. 54.700. Stato di nutrizione scaduto. Cute ben irrorata. Fenomeni vasomotori molto spiccati. Facies basedowiana tipica protrusione dei bulbi oculari (grado esoft.: O. d. + 6, O. s. + 5); fenomeni oculari evidenti. Tiroide di consistenza molle elastica, senza fremiti palpabili ma con intenso soffio all'ascoltazione, superficie liscia e regolare.

Circonf. collo: cm. 34.

Cuore debordante 1 cm. dalla marginosternale. Toni vibrati. Primo tono accompagnato da lieve rumore di soffio. Mx 128, Mn 65; P. 128-130.
Tremori a piccole e rapide oscillazioni delle mani.
Linfoc. 43 %; M. B. + 29; Ipers. adren.: Mx + 24, P. + 26; Glicemia sperimentale (da 1.10 a 2.25).
Si intraprende in queste condizioni una cura iodica (Lugol 4 gt. per 3 giorni, 6 gt. per 3 giorni, 10 gt. per 4 giorni). L'inferma durante questo tempo non ha subiettivamente nessun senso di particolare benessere. Essa è sempre molto eccitabile, preoccupata; persiste la stanchezza ed il dolore gravativo ai bulbi oculari.
Al 10° giorno di cura:
P. 116-120; Peso: kg. 54; Mx 130, Mn 65; Linfoc. 36 %; Ipers. adren.: Mx + 20, P + 18; M. B. + 20.
Si continua a dare Lugol: 10 gocce al giorno.
Al 16° giorno:
La diarrea è scomparsa. L'aspetto, il contegno della malata e gli altri sintomi persistono più o meno immodificati. Un po' più forte e persistente è la cefalea.
P. 118-128; Peso: kg. 54.300; Mx 125, Mn 65. Linfoc. 33 %; M. B. + 22; Circonf. collo: cm. 33 1/2.
Esoftalmo immodificato.
Si sospende lo iodio per otto giorni. Durante questo periodo le condizioni della malata persistono immutate.
Si riprende lo iodio: Lugol 6 gt. per 4 giorni e poi si continua con 10 gt.
Al 10° giorno:
Il peso è aumentato: (kg. 55.600). Il P. meno frequente (110-116). Non è comparsa più diarrea. Persiste la cefalea.
Al 20° giorno:
M. B. + 19; P. 116-120; Linfoc. 39 %; Ipers. adren.: Mx + 28, P. + 21; Peso: kg. 55.300; Iperglic. sper. (da 0.94 ‰ a 2 ‰).
Si sospende lo iodio.
Una nuova cura iodica ripresa ambulatoriamente (Lugol 4 gt. al giorno per 15 giorni) non influenza i sintomi della malattia che continua il suo decorso.
La malata viene operata due mesi fa e attualmente le condizioni dell'inferma sono notevolmente migliorate.

Lo studio di questi casi ci porta alle seguenti considerazioni. I 6 malati di m. di Basedow curati solo ambulatoriamente e tenuti sotto costante osservazione non hanno mostrato in nessun modo un chiaro miglioramento dei sintomi morbosi anche nei primi 25 giorni di cura iodica fatta sempre con dosi molto piccole aumentate gradatamente con scrupolosa prudenza e cercando di adattare il dosaggio ai singoli casi.

Il caso n. 5, di cui si son riferiti i dati più importanti, è stato anch'esso curato solo ambulatoriamente. Durante la cura iodica si è manifestato un peggioramento dei sintomi morbosi: peggioramento che si è nuovamente verificato dopo che all'inferma, migliorata con la Roentgenterapia, è stato ancora somministrato iodio.

Gli altri 7 malati sono stati trattati in parte in clinica ed in parte anche ambulatoriamente dopo la dimissione dall'Istituto.

Durante la cura iodica praticata in Clinica i malati sono stati tenuti in assoluto riposo a letto ed alimentati convenientemente. In questi malati è stato dapprima osservato in che modo si modificasse il corso della malattia con il semplice riposo a letto, con la dieta confacente e con le variate condizioni di ambiente. Con questi mezzi è stato possibile talora ottenere, ed in certi malati

anche con una relativa rapidità, un miglioramento ora più ora meno sensibile di alcuni sintomi della malattia. Specialmente ben influenzati sono apparsi i fenomeni a carico dell'apparato cardiovascolare, le alterazioni della temperatura, l'astenia, i disturbi psichici in prima linea; e poi anche il peso ed il M. B.

È certamente indiscutibile che con questi mezzi, e come risulta dall'esperienza clinica specie se si uniscono ad un opportuno soggiorno in alta montagna, è possibile giungere dopo lungo tempo a risultati talora ottimi.

Anche l'esame dei risultati a cui si è pervenuti in Clinica negli anni passati, quando nessuna terapia iodica fu tentata e gli infermi furono trattati egualmente con il riposo assoluto a letto e con sedativi, mostra che parecchi malati dopo varie settimane furono dimessi nettamente migliorati. In alcuni altri invece questi mezzi non produssero che solamente sul principio un certo miglioramento o addirittura riuscirono inefficaci.

Proprio in questi termini è utile stabilire dei paragoni con i risultati della terapia iodica.

Nel caso n. 1 e nel caso n. 7 è certo che la somministrazione di iodio nelle dosi indicate ha condotto ad un sorprendentemente rapido miglioramento. Una siffatta rapidità nella remissione contemporanea di sintomi di alto valore (Peso, M. B., stato del polso e della T.), unitamente alla attenuazione e scomparsa di molti altri fenomeni mostrati dai malati e l'entità stessa dei miglioramenti sono del maggiore interesse. Nè in questi malati nè in altri noi abbiamo potuto ottenere con differenti mezzi terapeutici (esclusi gli interventi operatori) in tanto breve tempo una così notevole remissione nelle manifestazioni della malattia. Ciò è tanto più importante in quanto il miglioramento non si è fatto solo a carico di alcuni sintomi isolati ma bensì di un complesso importante di fenomeni.

Anche nella letteratura si trovano di rado descritti con altri metodi terapeutici così rapidi miglioramenti.

Fiori ha riferito di una basedowiana con aumento del ricambio fondamentale del 56 % che, curata con siero antitiroidina per 7 giorni, presentò un abbassamento del M. B. a + 10 %; dopo 11 giorni dalla sospensione della cura il M. B. salì a + 51 %.

Noi non dubitiamo che sia da ascriversi all'uso dello iodio il miglioramento determinatosi in quel periodo nelle due nostre malate.

Proprio in questi 2 casi (e nel caso n. 8) in vista dei buoni effetti prodotti dallo iodio abbiamo sperato di ottenere un durevole beneficio con il proseguire la somministrazione di iodio in dosi ridotte. Ma in seguito nell'inferma n. 1 la malattia ha ripreso il suo corso senza essere più influenzata dallo iodio. Nella malata n. 7 press'a poco dopo 1 mese e 1/2 son ricomparsi minacciosi i sintomi morbosi e contro di essi lo iodio, dato in quantità adatte, non è riuscito per nulla efficace.

Negli altri malati lo iodio o non ha provocato un così deciso miglioramento a carico di più sintomi, simultaneamente (i malati n. 6 e n. 4 hanno avuto l'uno un abbassamento del M. B. dopo 13 giorni; l'altro un miglioramento specialmente del P. e del Peso dopo 16 g., mentre poco modificati son

rimasti gli altri sintomi subiettivi ed obiettivi), o, come nei casi n. 2 e 3 ha certamente determinato fin dal primo uso un peggioramento della malattia. Questo è stato particolarmente grave nel caso n. 3.

Nel caso n. 8 lo iodio non ha mostrato di influenzare nè in bene nè in male l'andamento della malattia.

Le modalità con cui le nostre esperienze sulla terapia iodica del Basedow sono state condotte permettono di fare ancora un rilievo e cioè che i malati curati ambulatoriamente non hanno mostrato benefici dall'uso dello iodio e qualcuno di essi, specialmente il n. 5, ha avuto anzi da una somministrazione iodica un evidente danno. Ciò risulta tanto più degno di attenzione in quanto i malati n. 2 e n. 4 con una prima cura iodica fatta ambulatoriamente hanno mostrato piuttosto un acuirsi dei sintomi morbosi; nel caso n. 4 lo iodio, quando è venuto somministrato durante la degenza in Clinica, è stato meglio sopportato.

Tra i vari sintomi del complesso quadro morboso del morbo di Basedow son rimasti in nessun modo modificati l'esoftalmo, misurato con l'esoftalmometro di Calderaro, ed i fenomeni oculari. Anche l'ipersensibilità adrenalinica è rimasta invariata e poca influenza ha avuto lo iodio sul tremore. La tiroide in qualche caso è diminuita alquanto di volume ed è aumentata di consistenza.

Lo iodio ha mostrato di esercitare più spiccatamente una azione sul M. B., sul peso corporeo, sui disturbi gastro-intestinali, sulla crasi sanguigna e sul Polso.

Specialmente lo stato psichico ha risentito i benefici dello iodio con una maggior tranquillità degli infermi e talora con un manifesto e deciso senso di benessere.

È interessante notare come questi fenomeni sogliono egualmente acuirsi quando lo iodio dà luogo a fatti di intolleranza.

Noi non sapremmo in nessun modo definire dall'esame dei nostri casi quali malati, per quali particolarità di condizioni e della sintomatologia, mostrino di giovarsi, almeno in un primo periodo, dall'uso dello iodio e quali invece di riceverne dei danni.

Dal decorso e dai sintomi attuali i due nostri casi in cui lo iodio determinò in un primo tempo un miglioramento molto deciso potevano essere senz'altro giudicati come casi lievi e cronici di m. di Basedow (1).

Noi dobbiamo così sintetizzare i risultati di questo nostro lavoro: L'uso dello iodio *come terapia medica* del m. di Basedow non si è mostrato nei nostri casi in nessun modo consigliabile.

Anche noi come si è detto abbiamo potuto osservare talora in un primo tempo in alcuni malati un rapido e sensibilissimo miglioramento. Questo pe-

(1) Qui, nei nostri luoghi, i casi di m. di Basedow a decorso rapido quali in alcune regioni d'America vengono così spesso osservati e, come personalmente in questi giorni il prof. Wilson ci descriveva, presentanti sintomi minacciosi da far temere da un momento all'altro l'esito mortale non vengono quasi mai veduti. Il m. di Basedow ha nelle nostre regioni in genere un decorso più mite. Anche le cifre del M. B. nei nostri malati di Basedow sono più basse in media di quelle che si hanno in America ed in altre regioni.

riodo può, secondo l'affermazione di molti chirurgi Americani ed Inglesi, costituire il momento giusto per l'esecuzione degli interventi operatori e certo, in vista della vasta esperienza fatta in proposito da Plummer e Boothby, questa eventualità deve esser tenuta in molta considerazione anche per la prognosi dell'operazione e degli incidenti postoperatori. Ma accanto a questi risultati favorevoli non possiamo dimenticare che alcuni dei nostri malati hanno presentato dopo l'uso dello iodio una esacerbazione dei sintomi morbosi talora in forma grave.

In ogni caso lo iodio deve essere dato tenendo il malato a letto. Per i risultati della nostra esperienza, noi dobbiamo specialmente sconsigliare una cura iodica fatta ambulatoriamente, e non associata al riposo assoluto degli infermi.

Mellanby, che pure si è mostrato un fautore dell'uso dello iodio nel Basedow come efficace preparazione all'intervento operatorio ed ha potuto osservare con la terapia iodica anche casi migliorati considerevolmente e casi di guarigione, ha terminato pochi giorni or sono la sua relazione alla Società Reale di Londra con queste precise parole: « io mi auguro che nessuno voglia credere che il trattamento del Basedow con lo iodio sia semplice e facile. Ogni caso di intossicazione tiroidea può essere beneficato dallo iodio solo quando viene *scoperta* la giusta dose adatta al singolo malato che deve essere posto sotto diuturno ed oculato controllo ».

La stessa prudenza raccomandavamo al Congresso di Med. Interna nell'ottobre dello scorso anno, e gli stessi concetti esprimevamo ed esprimiamo ancora considerando l'uso dello iodio nel m. di Basedow, nell'assenza attuale di qualsiasi precisa indicazione, come un esperimento che, pur potendo risultare efficace, rappresenta sempre un rischio e spesso certamente un danno considerevole se la somministrazione dello iodio è protratta per lungo tempo con l'intento di eseguire una esclusiva cura medica del m. di Basedow.

BIBLIOGRAFIA.

STOKES. Diseases of the heart, 1856.
RILLIET. Act. Accad. Med. Paris, 1861.
TROUSSEAU. Clin. Med. de l'Hôtel Dieu, 1866.
EULENBURG. Die Basedow Krankh. in Ziemsens Handb., 1875; Kongr. f. inn. Med., 1897.
MOEBIUS. Die Basedow Krankh., 2 Auf. Wien, 1906.
MARINE D. and WILLIAMS. Arch. Int. Med., I, 349, 1908.
MARINE D. and LENHART C. H. Arch. Int. Med., 4, 66, 1909; Ibid., 4, 20, 1909; Ibid., 8, 313, 1911.
TH. KOCHER. Arch. f. Klin. Chir., 92, 1910.
KREHL. Münch. med. Woch., 47, 1910.
CLAUDE H. e BLANCHETIERE A. J. de Physiol. et Gen. Path., 12, 563, 1910.
TH. e A. KOCHER. XXXIIX e XL Congr. della Soc. Ted. di Chir., marzo 1910, aprile 1911.
FLEISCHMANN. Münch. med. Woch., 1911, S. 198.
KLOSE. XL Congr. della Soc. Ted. di Chir., aprile 1911.
BITTORF. Berl. klin. Woch., n. 23, 1912.
SEIDELL A., FENGER F. J. Biochem., 13, 517, 1912-13.
KENDALL E. C. J. Biochem., 19, 251, 1914; Ibid., 26, 149, 1921.
GAGLIO. Farmacologia, 1914.
SAJOUS. New York Med. Journ., n. 15, 1914.
PELLEGRINI R. Arch. Ital. di Biol., 65, 109, 1916.
WILSON L. B. e KENDALL E. C. Am. J. Med. Sc., 151, 85, 1916.

CHVOSTEK. *Morbus Bas. u. die Hypert.* Springer, 1917 (contiene gran parte della letteratura fino al 1915).
DELGADO. Cronaca Medica, n. 35, 1919.
A. KOCHER. Sper. Path. und Ther. (KRAUS und BRUGHS), Bd. I, 1919, Berlin.
ZUNZ E. Soc. Belge de Biol., 82, 894, 1919.
NEISSER. Berl. klin. Woch., Bd. 57, 1920.
LOEWY und ZONDEK. Deut. med. Woch., 1921, n. 48.
BIRCHER E. Scweiz. med. Woch., 1922, n. 29; II, Sitzungsber. d. Scweiz. Kropfkommission vom 24; VI, 22, III, Sitzungsber. d. Scweiz. Kropfkommission vom 22, IX, 23.
OSWALD. Scweiz. med. Woch., 30 mar. 1922.
PENDE. Debolezze di costituzione, 1922; Endocrinologia, 1924.
STINER. Enquete über Jodschädigungen in der Scweiz., 1922, 24.
DE QUERVAIN. Scweiz. med. Woch., n. 4, 1922; Le goître, 1923.
O. ROSSI. *Funzioni e disf. tiroidee*, I. S. M., 1923.
ROTH. Scweiz. med. Woch., 1923, n. 37.
SOUQUES. N. T. de Médecine de Roger, ecc., 1923.
PLUMMER. Journ. Am. M. A., 80, 1955, 1923.
READ J. M. Endocrinology, 8, 746, 1924.
BOOTHBY W. M. Ibid., 8, 727, 1924.
HOLMES G., MEANS J. H., RICHARDSON E. P., STARR M. P. Boston M. and S. J., 191, 297, 1924.
ROTH. D. Arch. f. klin. Med., 144, S. 177, 1924.
WAGNER u. JAUREGG. W. Kl. W., 37, H. 16, 1924.
LEDOUX. Revue de Méd., 1924, n. 4.
MARANON. Ibid., 1924, n. 4.
PLUMMER and BOOTHBY. J. Iowa M. Soc., n. 14, 1924.
STARR, WALCOTT, SEGAL, MEANS. Arch. Int. Med., n. 34, 1924.
MASON. Canad. M. A. J., n. 14, 1924.
JAGIC und SPLENGER. Wien. klin. Woch., 37, 1924.
TOBLER. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., 37, 1924.
COWELL a. MELLANBY. Quart. Journ. of Med., n. 18, 1924.
READ. Endocrinology, n. 6, 1924.
J. WIESEL. Mediz. Klin., 25 sett. 1925.
BIEDL e REDISCH. Mediz. Klin., n. 37-38, 1925.
MAYO C. Atti della R. Accad. di Roma, 1925.
LAHEY. The Boston Med. and Surg. Journ., n. 11, 1925.
REDLICH. Wien. klin. Woch., n. 41, 1925.
KLEWITZ. Klin. Woch., n. 36, 1925.
ROSENOW. Deut. med. Woch., n. 22, 1925.
CATTEL. The Boston Med. and Surg. Journ., n. 21, 1925.
FERRATA. Relaz. Congr. Med. Int. Roma, 1925.
FIORI. Ibid., 1925.
CASTELLINO. Discussione sulla Relaz. Congr. Med. Int. Roma, 1925.
ALESSANDRI. Ibid., 1925.
MASELLI. Ibid., 1925.
MC GUIRE. Endocr., n. 2, 1925.
JACKSON. The Lancet, 11 apr. 1925; Ann. of Surg., 81, 739, 1925.
FRASER. Brit. Med. Journ., n. 3340, 1925.
CASTALDI. Riv. Clin. Med., n. 15, 1925.
VEIL. Münch. med. Woch., n. 16, 1925.
FR. MÜLLER. Ther. d. Gegenw., H. 1-3, 1925.
SCHLESINGER. Wien. klin. Woch., n. 19, 1925.
JAGIC. Deut. med. Woch., 1925.
BENNHOLD. Münch. med. Woch., 1925.
EIMER. Münch. med. Woch., 1925.
SLAUCK. Beihefte zur Mediz. Klin., 1926, Heft 3.
Repports of the Royal Society of Med. of London, 3 mar. 1926.
WAGNER-JAUREGG. Wien. klin. Woch., n. 48, 1926.
BORAK. Wien. klin. Woch., n. 13, 1926.
NICOLAYSEN. Deut. med. Woch., 1926.
KAZÛJI TAKANÉ. Virch. Arch. f. Path. Anat. u. Phys., ecc. CCLIX, I, p. 1, 1926.

II.

Istituto di clinica medica generale della R. Università di Torino
Direttore: Prof. F. Micheli

Ricerche intorno all'azione diuretica del cloruro di calcio.

Dott. Carlo Cipriani.

Il meccanismo d'azione dei diuretici ha formato oggetto d'infinite indagini e d'infinite esperienze e ha dato luogo a teorie controverse, ciò che dinota le grandi difficoltà che si incontrano in queste ricerche. La complessa questione della diuresi è stata ampiamente esposta in un recente lavoro riassuntivo di Nonnenbruch al quale rimando per le notizie generali in proposito. Io, per suggerimento del mio illustre Maestro prof. Ferdinando Micheli, che ringrazio di essersi più volte interessato di questo mio lavoro, ho limitato le mie ricerche all'azione sulla diuresi del cloruro di calcio, uno dei cosidetti diuretici «interstiziali» cioè che agirebbero non per stimolazione renale o cardiaca, ma per uno scambio di sali tra i tessuti e il sangue, per cui il sangue potrebbe richiamare acqua e sali dai tessuti e arriverebbe al rene in condizione che l'acqua e i sali in esso contenuti possono essere più facilmente eliminabili.

L'importanza del cloruro di calcio come diuretico, benchè fosse riconosciuta da molto tempo, è stata nuovamente sostenuta in questi ultimi anni da L. Blum, ed a lui ed alla sua scuola sono dovuti numerosi, continui studii sul meccanismo d'azione di questo sale.

Ho usato, secondo Blum, la somministrazione di grandi dosi di cloruro di calcio (da 7 a 30 gr. al giorno di sale secco). È qui da notare, come ricorda il Blum, che vi sono tre specie di cloruro di calcio. Il cloruro di calcio cristallizzato della formula $CaCl2 + H2O$, con peso molecolare 219 di cui 40 di Ca, 71 di Cl e 108 di H2O. Il sale fuso anidro, della formula CaCl2, con peso molecolare III, di cui 40 di Ca e 71 di Cl; e il sale secco granulare proposto da Blum e usato anche da me, della formula $Ca\ Cl2 + 2\ H2O$ con peso molecolare 147 di cui 40 di Ca, 71 di Cl e 36 di H2O. Dieci grammi di questo sale contengono gr. 2,72 di Ca, gr. 4,83 di Cl, gr. 2,45 di H2O, valori che possono servire per giudicare più avanti la eliminazione del cloro durante la diuresi. Per il modo di somministrazione, dopo alcuni esperimenti usando la soluzione del sale a varia concentrazione più o meno zuccherata, ho trovato di gran lunga preferibile la formula di somministrazione del Blum ch'è la seguente: Cloruro di calcio secco granulare e Amido solubile (finemente polverato) anagrammi trenta. Sciroppo di cedro gr. venti. Dà in vasetto a collo largo. Questa preparazione costituisce una specie di pasta, piuttosto consistente, che l'ammalato deve prendere emulsionandola un cucchiaino alla volta nel minimo d'acqua possibile o meglio con un po' di latte o di caffè e latte. In questo modo si riesce per lo più a far prendere forti quantità di cloruro

di calcio giornaliere, quantità che in altro modo riuscirebbe assolutamente impossibile. Anche questa preparazione è però, a detta degli ammalati, tutt'altro che gradevole ed alcuni ammalati in condizioni piuttosto gravi la rifiutano dopo un giorno o due. Tuttavia la speranza di poter guarire degli edemi e dei versamenti, specie se gli ammalati avevano esperimentato invano altri rimedi, fa prendere per lo più diligentemente la medicina per varii giorni, tanto più se si manifestano gli effetti diuretici.

Le mie ricerche furono eseguite di proposito su ammalati scelti che presentavano versamenti da cause meccaniche o infiammatorie da lungo tempo stazionarii o in aumento, ammalati da lungo tempo sotto osservazione e in condizioni morbose in cui si poteva escludere un aumento della diuresi o spontaneo, per l'evoluzione della malattia o dovuto al riposo. In quasi tutti i casi considerati, erano stati esperimentati precedentemente i diuretici del gruppo purinico, i comuni cardiocinetici e talora il novasurol, come sarà indicato nei singoli casi. Gli ammalati erano già da tempo, per la loro condizione morbosa ad una dieta ipoclorurata e povera di liquidi che io non ho creduto di modificare ulteriormente per non avere poi nelle ricerche l'incrociarsi degli effetti delle modificazioni della dieta con quelli della somministrazione del cloruro di calcio.

Fu studiato il comportamento del siero di sangue riguardo all'indice refrattometrico, al contenuto in cloro e in calcio e il comportamento delle urine riguardo alla quantità, densità, cloruri e talora calcio. In singoli casi fu esaminato il comportamento dell'indice refrattometrico e del contenuto in cloro e in calcio dei liquidi dei versamenti. Alcune volte furono eseguiti questi esami successivamente a varie ore di distanza da una somministrazione globale di una forte dose di cloruro di calcio; più spesso durante i giorni di somministrazione del rimedio, esistendo l'aumento della diuresi.

L'indice refrattometrico fu determinato col refrattometro a immersione e sono indicati direttamente i valori dellá scala (valori normali per il siero da 54 a 64 secondo Reiss). Il cloro fu determinato sul siero di sangue e nei trasudati ed essudati con un semimicrometodo, modificazione di quello di Bang, col quale i valori medii normali oscillano sul siero da 560 a 610 mmgr. % di NaCl e tra 340 e 370 mmgr. % di Cl. Il calcio nel siero fu determinato col metodo di Krammer-Tissdall (valori normali da 9.5 a 10.5 mmgr. %). Nelle urine il cloro fu determinato col metodo di Vohlard, il calcio fu determinato come nel sangue previa precipitazione con ammoniaca del calcio e magnesio e ridissoluzione del precipitato con acido acetico; i valori di eliminazione del calcio con le urine sono naturalmente legati all'alimentazione: i valori medii dati da Bang per l'eliminazione giornaliera sono mmgr. 300-370.

Ecco i casi esaminati e i risultati delle ricerche.

Caso I. — S. Margherita, anni 45. Ascite di lunga data da aplasia delle vene sovraepatiche; furono già praticate moltissime paracentesi. Notevole scadimento della nutrizione generale e delle forze. L'ammalata ha da varii giorni una quantità d'urina molto scarsa (250-300 cmc.) e l'ascite è in rapido aumento. Diuretici purinici e comuni cardiocinetici non aumentarono l'urina.
21-12-24. — Urine: quantità 300, densità 1030.

22-12-24 — $CaCl_2$ somministrato dalle 15 alle 18: gr. 10; urine: quant. 400, densità 1026; siero: ore 15, refrattom. scala 48.9; cloro mmgr. % 350; ore 18, refr. sc. 47.7; cloro mmgr. 364.
23-12-24. — $CaCl_2$ somministrato nelle 24 ore: gr. 10; urine: quant. 500, densità 1025.

Il cloruro di calcio fu somministrato sciolto in acqua nella quantità di 10 gr. tra le ore 15 e le 17 del giorno 22 per poter constatare le modificazioni immediate del siero dopo una dose massiva. Il siero di sangue presentò alle ore 18 un'evidente diminuzione dell'indice refrattometrico e lieve aumento del cloro; la quantità d'urina giornaliera aumentò ma di poco. Il giorno seguente l'ammalata prese ancora 10 gr. di sale; la somministrazione si dovette poi interrompere perchè l'ammalata ebbe nausea, sforzi di vomito ed anche una scarica diarroica, mentre la forte tensione dell'addome le ostacolava molto il respiro: si dovette ricorrere ad un'altra paracentesi. L'amm. venne a morte dopo una decina di giorni.

Caso II. — M. Archimede, anni 40. Polisierosite specifica con versamento peritoneale. Dall'entrata in Clinica che datava da un mese, il versamento si manteneva invariato con diuresi sempre piuttosto scarsa (intorno a 1000 cmc.). Stato generale discreto ed in leggero miglioramento.
6-3-24. — Urine: quantità 1000, densità 1016; cl. ‰ gr. 6.36; cl. 24 ore gr. 6.26; siero: refratt. scala 52.2; cloro mmgr. % 350.
7-3-24. — $CaCl_2$ gr. 15; urine: quant. 1250, dens. 1017; cl. ‰ gr. 8.52; Cl 24 ore gr. 10.72.
8-3-24. — $CaCl_2$ gr. 15; urine: quant. 1600, dens. 1016; cl. ‰ gr. 7.58; Cl 24 ore gr. 12.13; siero: refratt. scala 53.2; cloro mmgr. % 355.
9-3-24. — $CaCl_2$ gr. 15; urine: quant. 1150, dens. 1018; cl. ‰ gr. 8.09; Cl. 24 ore gr. 9.30.
10-3-24. — $CaCl_2$ gr. 7.5; urine: quant 900, dens 1028; cl. ‰ gr. 7.95; Cl. 24 ore gr. 7.15.
11-3-24. — $CaCl_2$ gr. 7.5; urine: quant 1100, dens. 1017; cl. ‰ gr. 9.51; Cl. 24 ore gr. 10.46.
12-3-24. — Urine: quant. 900, dens. 1024; cl. ‰ gr. 8.94; Cl. 24 ore 8.50.

In questo caso al quarto e quinto giorno di somministrazione del cloruro di calcio, la quantità giornaliera di cloruro di calcio fissata a 15 grammi fu dovuta ridurre alla metà perchè l'ammalato accusava disappetenza e pirosi. L'indice refrattometrico del siero nel giorno di maggiore diuresi si mostrò leggermente aumentato mentre erano pressochè invariati i cloruri. La diuresi aumentò in modico grado e così pure l'eliminazione dei cloruri. Interessante fu in questo caso l'effetto sulla temperatura, perchè l'ammalato, che aveva una febbre remittente-intermittente che raggiungeva i 38°.8-38°.5, corrispondentemente al periodo di somministrazione del cloruro di calcio non ebbe che lievi elevazioni termiche a 37°.5-37°-8 e la temperatura riprese l'altezza primitiva dopo sospesa la somministrazione del rimedio. Tale effetto antitermico del cloruro di calcio è stato osservato qualche volta anche da altri autori. L'ammalato durante la degenza in Clinica fu sottoposto a cure ricostituenti e continuò nel leggero miglioramento dello stato generale mentre il versamento subì una lentissima regressione; l'am. fu in seguito dimesso per continuare la cura a casa.

CASO III. — A. Luigi, anni 50. Ascite di vecchia data da stasi portale con fenomeni di scompenso cardiaco. (L'autopsia dimostrò: ipertrofia cardiaca, periepatite, cirrosi epatica, ispessimento peritoneale diffuso). Da principio il versamento era bene influenzato dal novasurol e anche in parte dai comuni cardiocinetici. Ultimamente il versamento era ancora influenzato dal novasurol, ma si doveva ogni tanto ricorrere alla paracentesi. Quando fu esperimentato il cloruro di calcio il versamento era in rapido aumento.

24-1-25. — Urine: quant. 700, dens. 1023; cl. ‰ gr. 4.12; Cl. 24 ore gr. 1.58; Ca gr. % 0.200; Ca 24 ore 0.140.

25-1-25. — Urine: quant. 550, dens. 1024; cl. ‰ gr. 3.12; Cl. 24 ore gr. 1.71; Ca gr. % 0.307; Ca 24 ore 0.168.

26-1-25. — $CaCl_2$ gr. 10; urine quant. 800, dens. 1022; cl. ‰ gr. 4.88; Cl 24 ore gr. 4.25; Ca gr. % 0.425; Ca 24 ore 0.330.

27-1-25. — $CaCl_2$ gr. 5; urine: quant. 700, dens 1021; cl. ‰ gr. 6.24; Cl. 24 ore gr. 4.36; Ca gr. % 0.250; Ca 24 ore 0.175.

28-1-25. — Paracentesi; urine: quant. 900, dens. 1019; cl. ‰ gr. 7.52; Cl. 24 ore gr. 6.78; Ca % gr. 0.195; Ca 24 ore 0.175.

25-1-25. — Prima del $CaCl_2$: siero: refrattom. scala 65,0; Cl. mmgr. % 346; Ca mmgr. % 10; liquido ascitico: refrattom. scala 44.5; Cl. mmgr. % 372; Ca mmgr. % gr. 9.5.

27-1-25. — Durante la somministrazione: siero: refratt. scala 66.0; Cl. mmgr. % 347; Ca mmgr. % 10. Liquido ascitico refratt. scala 45.0; Cl. mmgr. % 370; Ca mmgr. % 10.5.

In questo caso la somministrazione di cloruro di calcio si dovette sospendere presto per intolleranza gastrica, malgrado se ne favorisse la somministrazione facendo prendere il sale durante i pasti. La quantità somministrata bastò però a produrre un sensibile aumento della diuresi ed una discreta eli minazione di cloruro sodico con le urine. Nel sangue si rileva, corrispondentemente all'aumento della diuresi un aumento lieve dell'indice refrattometrico con contenuto in calcio e cloro pressochè invariato. Anche il liquido ascitico presentò un lievissimo aumento dell'indice refrattometrico e del calcio. Nelle urine l'aumento del cloro eliminato nelle 24 ore corrisponde pressochè al cloro somministrato col calcio; il calcio non è aumentato che di poco perchè com'è stato detto viene eliminato in massima parte per via intestinale.

CASO V. — S. Maria, anni 40. Polisierosite specifica con ascite. Da un mese è degente in Clinica con modico versamento peritoneale stazionario; la diuresi è sempre scarsa; nutrizione e sanguificazione notevolmente scadenti.

8-3-24. — Urine: quant. 1000, dens. 1017; Cl. ‰ gr. 4.68; Cl 24 ore 4.68.

9-3-24. — Urine: quant. 750; siero: refratt. scala 60.2; Cl. mmgr. % 362; Ca mmgr. % 10.3.

10-3-24. $CaCl_2$ gr. 15; urine: quant. 1000, dens. 1014; Cl. ‰ gr. 4.26; Cl 24 ore 4.26.

11-3-24. — $CaCl_2$ gr. 15; urine: quant. 1750, dens. 1014; Cl. ‰ gr. 7.59; Cl 24 ore 13.29.

12-3-24. — $CaCl_2$ gr. 15; urine: quant. 2000, dens. 1014; Cl. ‰ gr. 6.51; Cl 24 ore 13.02; siero refratt. scala 62.0; Cl mmgr. % 392; Ca mmgr. % 10.7.

13-3-24 — $CaCl_2$ gr. 15; urine: quant. 1600, dens. 1014; Cl. ‰ gr. 5.39; Cl 24 ore 8.63.

14 3-24. — Urine: quant. 1000, dens. 1018; Cl. ‰ gr. 5.68; Cl 24 ore 5.68.

In questo caso il cloruro di calcio fu molto ben tollerato; la diuresi aumentò notevolmente, la quantità di cloro eliminato nelle ventiquattro ore nel secondo e terzo giorno superò di circa quattro grammi la quantità del cloro

dell'alimentazione e del cloro somministrato. Nel siero si verificò il solito modico aumento dell'indice refrattometrico, cloruremia discretamente aumentata e pressochè invariato il calcio.

Caso IV. — G. Rosalia, anni 15. Peritonite essudativa specifica con ascite in continuo, lento progressivo aumento. Stato generale notevolmente scaduto, febbre remittente intermittente. Piccole dosi di cloruro di calcio somministrate precedentemente (circa quindici giorni prima) non avevano fatto variare affatto la quantità d'urina.

16-3-24. — Urine: quant. 1000, dens. 1019; Cl. ‰ gr. 2.64; Cl. 24 ore 2.64. Siero refratt. scala 57.7; Cl. mmgr. % 355; Ca mmgr. % 11.0.

17-3-24. — $CaCl_2$ gr. 15; urine: quant. 1600, dens. 1012; Cl. ‰ gr. 8.12; Cl. 24 ore 4.99.

18-3-24. — $CaCl_2$ gr. 15; urine: quant. 1500, dens. 1018; Cl. ‰ gr. 3.67; Cl. 24 ore 5.50.

19-3-24. — $CaCl_2$ gr. 10; urine: quant. 1500, dens. 1018; Cl. ‰ gr. 5,25; Cl. 24 ore 7.88.

20-3-24. — $CaCl_2$ gr. 10; urine: quant. 1500, dens. 1012; Cl. ‰ gr. 3.83; Cl 24 ore 5.75.

21-3-24. — $CaCl_2$ gr. 10; urine: quant. 1000, dens. 1015; Cl. ‰ gr. 5.53; Cl. 24 ore 5.53. Siero refratt. scala 62.2; Cl. mmgr. % 350; Ca mmgr. % 15.0.

22-3-24. — Urine: quant. 1100, dens. 1013; Cl. ‰ gr. 2.98; Cl 24 ore 3.27.

23-3-24. — Urine: quant. 750, dens. 1015; Cl. ‰ gr. 0.56; Cl. 24 ore 0.43.

Il cloruro di salcio fu ben tollerato. Se ne potè somministrare 60 grammi in cinque giorni. La diuresi aumentò considerevolmente in esatta corrispondenza ai giorni di somministrazione del cloruro di calcio. Si arrestò il progressivo aumento dell'ascite e così pure il progressivo aumento di peso dell'ammalata pur non riuscendosi a far diminuire sensibilmente il versamento. Il siero di sangue nei giorni di diuresi mostrò un sensibile aumento dell'indice refrattomertico e del calcio in confronto a prima della somministrazione del medicamento. La temperatura in questo caso non fu influenzata dal trattamento. L'ammalata fu sottoposta più tardi alla paracentesi e pneumo peritoneo e continuò nelle cure ricostituenti. Dopo una lunga degenza a poco a poco presentò un discreto miglioramento dello stato generale ed uscì dalla Clinica in condizioni abbastanza soddisfacenti che facevano bene sperare della prognosi *quo ad vitam*.

Caso VI. — B. Luigina, anni 15. Insufficenza mitralica, miocardite, aritmia completa. Anasarca, condizioni generali gravi e invariate da due mesi; urinazione molto scarsa. Alimentazione molto ridotta e quasi priva di cloruro sodico. Inefficacia dei varii cardiocinetici (digitalina, strofantina, uabaina, chinidina), dei varii diuretici purinici e del novasurol sugli edemi e sulla diuresi.

15-1-24. — Urine: quant. 300, dens. 1035; Cl. ‰ gr. 1,42; Cl 24 ore 0.42.

16-1-24. — Urine: quant. 300, dens. 1035; Cl. ‰ gr. 1.56; Cl. 24 ore 0.46.

17-1-24. — Urine: quant. 300, dens. 1030; Cl. ‰ gr. 2.27; Cl. 24 ore 0.67. Siero refratt. scala 49.3; Cl. mmgr. % 351; NI mmgr. % 25.0.

18-1-24. — $CaCl_2$ gr. 7; urine: quant. 400, dens. 1026; Cl. ‰ gr. 3.05; Cl. 24 ore 1.22;

19-1-24. — $CaCl_2$ gr. 7; urine: quant. 400, dens. 1025; Cl. ‰ gr. 6.96; Cl. 24 ore 2.78.

20-1-24. — $CaCl_2$ gr. 7; urine: quant. 400, dens. 1027; Cl. ‰ gr. 6.46; Cl. 24 ore 2.58. Siero refratt. scala 53.0; Cl. mmgr. % 352; NI mmgr. % 26.0.

21-1-24. — Urine: quant. 300, dens. 1030; Cl. ‰ gr. 3.40; Cl. 24 ore 1.02.

22-1-24. — Urine: quant. 200, dens. 1030; Cl. ‰ gr. 2.05; Cl. 24 ore 0.41.

Qui la quantità di cloruro di calcio somministrata dovette essere ridotta al massimo che l'ammalata potè tollerare che fu di circa 7 grammi al giorno. La diuresi aumentò solo leggermente e con essa l'eliminazione del cloro che si aggirò sulla quantità introdotta in più col cloruro di calcio. Nel siero si nota un aumento considerevole dell'indice refrattometrico con cloro pressochè invariato. Malgrado l'ammalata fosse, come ho detto in condizioni generali gravi, non ebbe particolari disturbi con la somministrazione del cloruro di calcio; anche l'azoto incoagulabile del sangue non si modificò durante la somministrazione del sale.

Caso VII. — N. Catterina, anni 51. Ascite da cirrosi epatica in luetica. Condizioni generali discrete. Diuretici del gruppo purinico inefficaci sull'ascite e sulla diuresi. Ascite in progressivo aumento. Alimentazione abituale molto scarsa. Alvo piuttosto diarroico.

5-1-24. — Urine: quant. 470, dens. 1027; Cl. ‰ gr. 2.77; Cl 24 ore 1.30.
6-1-24. — Urine: quant. 250, dens. 1025; Cl. ‰ 2.13; Cl. 24 ore 0.53.
7-1-24. — $CaCl_2$ gr. 10; urine: quant. 520, dens. 1019; Cl. ‰ gr. 2.98; Cl 24 ore 1.55.
8-1-24. — $CaCl_2$ gr. 10; urine: quant. 600, dens. 1018; Cl. ‰ gr. 4.04; Cl 24 ore 2.42.
9-1-24. — $CaCl_2$ gr. 10; urine: quant. 800, dens. 1015; Cl. ‰ gr. 3.40; Cl 24 ore 4.62
8-1-24. — Dalle 9.30' alle 11: $CaCl_2$ gr. 10.
— Ore 9.30': Siero: refratt. 49.9, Cl. % mmgr. 359; Trasudato ascitico: refratt. 27.9, Cl. % mmgr. 383.
— Ore 11: Siero: refratt. 50.9, Cl. % mmgr. 350; Trasudato ascitico: refratt. 28.0, Cl. % mmgr. 381.
— Ore 12: Siero: refratt. 51.0, Cl. % mmgr. 359; Trasudato ascitico refratt. 28.0, Cl. % mmgr. 386.
10-1-24. — Dalle 9.30' alle 11 $CaCl_2$ gr. 10.
— Ore 9.30': Siero: refratt. 57.2, Cl. % mmgr. 355; Trasudato ascitico: refratt. 28.7, Cl. % mmgr. 400.
— Ore 12: Siero: refratt. 49.9, Cl. % mmgr. 366; Trasudato ascitico: refratt. 28,6, Cl. % mmgr. 396.

Il cloruro di calcio fu tollerato discretamente malgrado, per i bisogni delle ricerche, le dosi fossero somministrate all'ammalata in breve tratto di tempo. In questo caso le modificazioni del siero e del versamento dopo la somministrazione del cloruro di calcio furono studiate con prelevamenti successivi di sangue e di liquido ascitico. Il primo giorno di tale esame (8-1-24) siero di sangue e trasudato ascitico dimostrarono nelle ore immediatamente successive alla somministrazione del sale, un modico progressivo aumento dell'indice refrattometrico; il cloro nel siero si mantenne invariato, nel liquido ascitico aumentò leggermente. Nel secondo giorno di esame (10-1-24) l'indice refrattometrico del siero e del liquido ascitico erano già prima più alti del giorno precedente. Immediatamente dopo la somministrazione del cloruro di calcio si ebbe questa volta una lieve diminuzione dell'indice refrattometrico del siero con lieve aumento del cloro, come nel Caso I. Nel liquido ascitico i valori dell'indice refrattometrico ed i valori del cloro erano nei due esami alquanto più alti del giorno precedente e non si modificarono sensibilmente. La diuresi aumentò modicamente e così anche l'eliminazione percentuale e giornaliera di cloruri. Anche quest'ammalata aveva elevazioni termiche che non

furono sensibilmente influenzate dal calcio. L'ammalata durante la degenza fu sottoposta ad una regolare cura antiluetica mista; furono praticate varie paracentesi; da ultimo il liquido si riformava più lentamente e le condizioni generali migliorarono discretamente; fu perduta di vista alla chiusura annuale della Clinica.

Risultati clinici. — Nell'esame generale dei miei risultati clinici bisogna tener conto, come ho detto, che si trattava di ammalati piuttosto gravi, i cui versamenti non erano stati influenzati da altri trattamenti e che si trattava quasi in tutti i casi di versamenti ascitici che sono stati riconosciuti dai varii autori poco influenzabili dal trattamento col cloruro di calcio. Complessivamente i risultati furono discreti. Si riuscì sempre a provocare un aumento più o meno evidente della diuresi, una volta come ho notato, si verificò una diminuzione della temperatura. Tranne i fenomeni di leggera pirosi e di ripugnanza alla medicina che gli ammalati avvertirono dopo un numero di giorni variabile, non si verificarono fenomeni di vera intolleranza (solo in un caso una scarica diarroica), malgrado abbia fatto spesso raggiungere le cifre giornaliere di 15 gr. di sale secco granulare. Anche ammalati gravi non presentarono speciali inconvenienti con l'uso del rimedio. Krunnemacher, Schwab ed altri consigliano di non protrarre oltre sei sette giorni la somministrazione giornaliera di 15 gr. di sale. Io non ho mai creduto di protrarre l'uso del rimedio oltre questo tempo; a volte anche dopo sei giorni il sale però era ben tollerato. Salvesen e Hasting osservarono che forti dosi protratte di cloruro di calcio provocano acidosi, che essi (come Gamble, Ross e Tisdall) credono derivi dal formarsi nell'intestino di quantità di ossido e carbonato di calcio che vengono eliminate come tali mentre l'acido cloridrico viene in parte assorbito come tale. Credono perciò che sia controindicato l'uso del calcio come diuretico nelle condizioni morbose in cui vi è pericolo di acidosi. Io non potei mai constatare nei miei casi segni clinici speciali di acidosi (polipnea, dispnea, torpore mentale, sonnolenza).

Nella mia casistica non vi sono casi di versamenti pleurici da pleuriti essudative che sono quelli nei quali il cloruro di calcio suole esplicare l'azione più brillante anche secondo Blum stesso. Dopo che Krunnemacher, allievo di Blum, ha annunciato gli efficaci risultati in queste forme, molti autori in ogni paese hanno pubblicato applicazioni favorevoli del metodo (da noi Barinetti, Romani, Lombardi, Giuffrida ed altri). Il cloruro di calcio ha in questi casi anche un effetto rimineralizzante (Hartwich). Non mancarono però in riguardo alle pleuriti delle note critiche; ad esempio Burnand e Leysin, pur riscontrando col trattamento a sei grammi al giorno un buon decorso, fanno considerare che la pleurite essudativa ha un decorso abitualmente ciclico e che un certo gruppo di casi osservati contemporaneamente a quelli trattati col cloruro di calcio manifestarono del pari il progressivo riassorbimento dell'essudato. D'altra parte il trattamento col cloruro di calcio non evita le complicazioni perchè uno dei casi trattati fu seguito da granulia. Dirò ancora a titolo di curiosità che si è fatto all'uso del cloruro di calcio nelle pleuriti l'appunto

che, troncandone il decorso o alterando comunque il regolare svolgimento dei fenomeni immunitari della malattia, possa nuocere impedendo una buona e completa immunizzazione dell'organismo (Burnand).

Il cloruro di calcio fu usato con buon successo negli edemi nefritici da varii autori (Blum, Aubel e Lewi, Brelet, Rockwood e Barrier, Blum, Aubel e Hausknect, Arena, Barinetti). Menschel ha osservato in nefritici edematosi che, mentre il bicarbonato di potassio diminuiva l'edema, il lattato e bicarbonato di calcio non producevano diuresi. Anche Kempmann usando il lattato e bicarbonato di calcio non avrebbe osservato effetto sull'edema nefritico.

Nelle idropisie diabetiche il cloruro di calcio fu usato con buon successo da Rockwood; nelle idropisie « essenziali » da Blum, Aubel e Lewi. In un caso da me osservato di edemi diffusi « trofico-vasomotorii » il cloruro di calcio per via endovenosa fu senza effetto.

Gli edemi cardiaci si avvantaggiano generalmente poco (Blum e Schwab, Rockwood), ma talora però soddisfacentemente. Barinetti ebbe buoni risultati in ipertesi edematosi anche con le piccole dosi di un grammo al giorno (cardiotoniche?), avendo riscontrato che il sale dava facilmente in questi casi depressione e sonnolenza. Nel mio caso di anasarca in cardiopatia con la dose di 7 gr. giornalieri per quattro giorni, ho ottenuto un aumento della diuresi, senza un evidente mutamento delle condizioni generali di anasarca.

Le asciti da cirrosi epatica o comunque da stasi portale sono influenzate discretamente, secondo Blum e Bang, Aubel e Lewi; in modo variabile secondo altri esperimentatori. Nei miei casi si verificò l'aumento della diuresi senza tuttavia che l'effetto complessivo riuscisse a produrre una grande diminuzione dell'ascite ed a far procrastinare di molto la paracentesi.

Nei versamenti peritoneali da peritonite tubercolare o da polisierosite l'azione è pure variabile (Blum, Barinetti), nei miei casi discreta. Nelle affezioni infiammatorie delle sierose il cloruro di calcio unirebbe alla sua azione diuretica una sua azione antiflogistica e forse antibatterica denunciata anche dall'abbassarsi delle temperature, in modo che il risultato della diminuzione del versamento sarebbe la conseguenza di questo duplice effetto.

Sia riguardo al cloruro di calcio che ai preparati di calcio in genere non mancano del resto diversità di punti di vista terapeutici e sulle controindicazioni, in parte basati su considerazioni teoriche e su esperienze personali. Ho già detto della controindicazione quando esiste pericolo di acidosi: Kaewel dà come controindicazioni per l'uso di preparati di calcio la nefrite, l'ipertensione e l'arteriosclerosi.

Altri autori, specialmente, avendo osservato in genere difficoltà nella somministrazione del cloruro di calcio propongono altri sali di calcio. Garofeano e Labin hanno riscontrato maggiore tolleranza e migliori effetti col lattato di calcio alla dose di 15-20 gr. con dieta ipoclorurata negli edemi e versamenti. Schwab raccomanda l'uso del cloruro di potassio alla dose di 7-25 gr. al giorno in verdura e pasticci di patate nelle asciti d'origine epatica.

Rockood e Barrier usarono pure il lattato di calcio in edemi nefritici e diabetici e credono che il valore diuretico del latte derivi dal lattato di calcio in esso contenuto. Filliol propose l'ioduro di calcio alla dose di 4-5 gr. al giorno

fino a 15 gr. al giorno, che avrebbe dato a lui e ad altri buoni effetti come diuretico specie nelle asciti. Tali osservazioni si riallacciano naturalmente alla questione del meccanismo d'azione del cloruro di calcio.

Meccanismo d'azione del cloruro di calcio. Risultati delle ricerche. — La questione del meccanismo d'azione del cloruro di calcio può essere esaminata nelle mie ricerche sotto varii aspetti: madificazioni della quantità e qualità delle urine; modificazioni corrispondenti dell'indice refrattometrico, del contenuto in cloro e in calcio del siero di sangue; modificazioni chimiche del liquido dei versamenti durante la diuresi.

Urine. — L'aumento della quantità delle urine eliminate si accompagnò sempre ad un aumento della quantità giornaliera di cloro eliminato. Le urine ch'erano precedentemente scarse, divennero più abbondanti, meno colorate e abbastanza ricche in cloro; frequentemente, come risulta dalle tabelle, la quantità di cloro nelle urine era aumentata anche percentualmente rispetto al periodo precedente la somministrazione del cloruro di calcio. Dal confronto del contenuto in cloro del cloruro di calcio somministrato (secondo i dati che ho ricordati in principio) e del cloro eliminato in più nelle giornate della diuresi, si deve dedurre che nei miei ammalati in generale (ammesso che tutto il cloruro di calcio somministrato fosse assorbito), venne eliminato in più essenzialmente la quantità di cloro somministrato col cloruro di calcio e solo in qualche caso una quantità maggiore e non sarebbe quindi sempre dimostrabile da questo lato, una « mobilizzazione » del cloro dell'organismo.

La mobilizzazione verte certamente sul sodio perchè il cloro delle urine era legato in gran parte al sodio. Il calcio nelle urine, quando fu esaminato, fu riscontrato aumentato di poco, anche durante la diuresi, in accordo al fatto che il cloruro di calcio si scinde nell'organismo e che il calcio viene eliminato in grande prevalenza per mezzo dell'intestino.

Siero. — L'indice refrattometrico del siero esaminato a intervalli successivi di tempo dopo la somministrazione di quantità globali di cloruro di calcio l'ho riscontrato transitoriamente diminuito per divenire in seguito in vario grado aumentato. Ciò concorda coi risultati di varii autori che fecero queste ricerche (Lewi, Lowemberg, Barinetti). Lowemberg ritiene che le piccole dosi non diuretiche, di cloruro di calcio diano una lieve diminuzione dell'indice refrattometrico e le dosi forti una concentrazione. Anche Blum ritiene che la diluizione del siero sia espressione di dose insufficente. Secondo questo concetto la lieve diluizione iniziale del siero potrebbe interpretarsi col fatto che l'assorbimento del sale nell'intestino è lento e che il cloruro di calcio assorbito in quel momento è ancora poco. È notevole che con l'iniezione endovenosa di cloruro di calcio si ottiene per lo più una diluizione del siero e che negli animali anche le forti dosi di calcio provocano generalmente una diluizione del siero. Interessante dovrebbe essere il comportamento quando vi fosse deficenza renale. Gli esami praticati nel mio caso num. 7 hanno dimostrato che il comportamento può essere variabile anche nello stesso ammalato: infatti alla prima somministrazione non avvenne un abbassamento iniziale dell'indice refrattometrico e alla seconda volta un leggero abbassamento.

Sul valore dell'indice refrattometrico come criterio della quantità di albumine e d'acqua del sangue bisogna fare alcune riserve. Da un lato sembra che modificazioni fisiche delle albumine mutino l'indice refrattometrico, onde da qualche autore (Neuschloss) si preferisce ricorrere per questo genere di ricerche al dosaggio dell'azoto totale. D'altro lato la quantità totale delle albumine nel sangue pare, da ricerche sistematiche coll'emometria e il conteggio dei globuli rossi, che sia facilmente e in certe condizioni rapidamente variabile (Nonnembruch). Ma anche gli altri metodi per misurare le variazioni della parte idrica del sangue non sono scevri di critica e d'altro canto l'indice refrattometrico, pur non dando un valore assoluto sul contenuto idrico totale del sangue, esprime pur sempre un rapporto tra albumine e acqua del siero e per oscillazioni un po' forti, credo si possa trascurare l'errore che può essere portato dalle variazioni dello stato fisico delle albumine. Riguardo al valore dell'indice refrattometrico come criterio di diuresi renale o extrarenale giova qui ricordare che nei normali la somministrazione di acqua, in quantità globale, cioè un tipico apporto extrarenale di acqua, può essere seguito da diuresi senza che intervenga una diluizione del siero tanto nell'uomo che negli animali (v. Nonnembruch); Underhill e Pach, ad esempio, recentemente hanno somministrato 50 cmc. d'acqua per Kg. di peso a dei cani (ciò che corrisponderebbe a quantità molto forti per un uomo) e riscontrarono diuresi intensa, ma non diluizione apprezzabile del sangue (esame dei valori dell'emoglobina). Con quale meccanismo si effettui la diuresi in queste condizioni è tutt'ora da spiegarsi e, come vedremo, si pensa che intervengano modificazioni dello stato fisico del sangue e che l'acqua sia eliminata di mano in mano che viene riassorbita dall'intestino, coll'intermezzo dei tessuti che funzionano da deposito provvisorio. Con la prova dell'acqua, solo in condizioni affatto speciali e particolarmente in nefritici ed epatici con difetto di eliminazione dell'acqua, ma anche indipendentemente da questo, è da qualche autore stata osservata una diluizione del siero seguire l'ingestione d'acqua (Kempmann e Menschel, Violle). Violle, dosando il residuo secco trovò in questi casi delle lievi diminuzioni (1 %) e ritiene che anche in questi casi la ritenzione d'acqua sia in gran parte nei tessuti.

Durante la diuresi da altri diuretici diversi dal cloruro di calcio non vi è abitualmente diluizione del siero. Una diluizione si può verificare provocando la diuresi con l'iniezione endovenosa di liquidi più o meno salini (Becher) e con l'iniezione di pituitrina che agisce da antidiuretico. Si riscontrebbe anche diluizione del siero da diuretici, quando la diuresi manca per gravi deficenze renali ed è questa una delle maggiori prove dell'azione extrarenale.

I valori del cloro nel sangue furono da me trovati in leggero costante aumento nel periodo transitorio di abbassamento dell'indice refrattometrico (negli esami in serie) e invece o invariati o con lieve aumento o lieve diminuzione nei giorni della somministrazione quotidiana del sale e durante la diuresi. Ciò è in accordo coi risultati di varii ricercatori nell'uomo.

Salvesen con forti dosi di cloruro di calcio nei cani riscontrò un aumento

del cloro con diminuzione del sodio: nell'uomo risultati variabili; nei nefritici valori di cloro invariati.

È da chiedersi perchè il cloro non si trovi sempre aumentato nel sangue dal momento che certamente dopo la somministrazione di cloruro di calcio viene riassorbito e passa nelle urine. A spiegazione di questo fatto si deve considerare che la quantità in più di cloro ch'è nell'organismo, astrazion fatta da quella nel tubo digerente, non è mai molto forte ed è suddivisa in tutto il sangue e liquidi dei tessuti dell'organismo sicchè diventa solo di qualche mmgr. % ; inoltre sopratutto man mano che il cloro viene riassorbito viene eliminato dal rene e non fa in tempo ad aumentare sempre percentualmente nel sangue. Quanto poi al fatto di aver riscontrato a volte anche leggere diminuzioni del cloro nel siero, è forza attribuire questo fenomeno a scambi con altri anioni ed in genere a modificazioni conseguenti a un nuovo equilibrio del contenuto minerale fra sangue e tessuti. Anche per i rapporti tra contenuto in cloro del siero e diuresi renale o extrarenale occorre fare le considerazioni fatte per i rapporti tra contenuto in acqua e diuresi. La stessa diuresi da ingestione di forti dosi di cloruro sodico che si effettua nel normale, può avvenire senza aumento di cloro nel sangue (Nonnembruch).

I valori del calcio nel siero di sangue durante la diuresi furono riscontrati o invariati o leggermente aumentati. I risultati degli altri autori sono molto variabili. Rockwood e Barrier non riscontrarono aumento del calcio nel siero malgrado la diuresi in nefritici edematosi e diabetici. Ricter riscontrò un aumento con diminuzione del sodio. Yansen e Matz un lieve aumento. Salvesen, Hasting e Intosh sui cani in un caso aumento in un altro valori invariati, pure con diminuzione del sodio. Aumenti che possono giungere fino al 10-20 % hanno riscontrato nell'uomo Stewart e Haldane. Secondo Kylin l'aggiunta di atropina al cloruro di calcio potrebbe aumentare più facilmente e stabilmente il calcio nel sangue. Non vi è un costante rapporto tra aumento del calcio totale e aumento del calcio ione.

Secondo le ricerche di Sieburg l'aumento del calcio ione si otterrebbe solo con le iniezioni endovenose: l'anione del sale non avrebbe importanza sulla persistenza dell'aumento del calcio ione che in media cesserebbe mezz'ora dopo l'iniezione endovenosa. Ma le ricerche sull'aumento dal calcio ione, eseguite per lo più col metodo della dialisi compensata di Rona e Michaelis, sono discordi (v. Nonnembruch, Schade e Kugelmass).

Anche qui sul non aver riscontrato aumentato il calcio nel sangue bisogna ripetere le considerazioni fatte per il cloro, cioè ammettere che man mano che venga riassorbito si suddivida nei tessuti o venga eliminato dal rene e dall'intestino, con l'aggiunta delle riserve che si devono fare riguardo alla possibilità di arrivare al circolo sanguigno che ha il calcio introdotto per via gastrica, perchè, come ho detto, è provabile che gran parte del calcio in proporzione forse variabile da caso a caso, resti nell'intestino e venga eliminato dopo la predetta scissione del cloruro di calcio. Una grande sostituzione di calcio al sodio con forte aumento del calcio nel sangue e negli umori avviene forse soltanto in singoli casi probabilmente in relazione alle condizioni di pos-

sibilità di riassorbimento del calcio stesso dall'intestino. Ad ogni modo può esistere la diuresi anche senza un aumento quantitativo del calcio totale nel siero.

Non si può naturalmente sapere nel singolo caso, se nei liquidi dei versamenti e in tutti i liquidi organici il calcio non sia in qualche parte aumentato; è provabile che per l'equilibrio anioni-cationi vi sia la sostituzione di Ca a Na nei tessuti o nei liquidi dei versamenti.

Liquidi dei versamenti. — L'indice refrattometrico dei liquidi ascitici durante la diuresi da cloruro di calcio, fu da me riscontrato in un caso leggermente aumentato e in un altro caso una volta un leggero aumento ed un'altra volta pressochè con nessuna variazione rispetto all'esame nel periodo precedente alla somministrazione del cloruro di calcio. Una mobilizzazione di liquido salino ascitico farebbe naturalmente aspettare un aumento maggiore dell'indice refrattometrico dei versamenti. Che tale aumento a volte non avvenga può interpretarsi come una mancata o insufficente mobilizzazione di liquido, relativamente all'aumento giornaliero cui il liquido andava soggetto per la stasi portale o come un riassorbimento associato delle albumine.

Il contenuto in cloro nei miei casi restò invariato o presentò un leggero aumento. Il contenuto in calcio subì un leggero aumento in un caso, e un discreto aumento in un altro; altri autori non hanno constatato questi aumenti esaminando liquidi pleurici o di peritonite essudativa (scuola di Blum) ciò che fa pensare che tali aumenti derivino dal trattarsi nei miei casi di liquidi ascitici da stasi portale con più facili scambi col contenuto intestinale.

Azione cardiocinetica. — Da questi esami la spiegazione semplice quindi che con la somministrazione di cloruro di calcio una maggiore quantità di acqua sia attratta per puro fenomeno osmotico dai sali nel letto vasale e di qui sia eliminata dal rene non risulta dimostrata e neppure quella che la diuresi avvenga perchè nel sangue si riscontri un eccesso di cloro o di calcio da eliminare. Il cloruro di calcio provoca, come abbiamo detto, durante la diuresi, a somiglianza di molti altri diuretici un aumento dell'indice refrattometrico del siero che può essere scompagnato da aumentata quantità del cloro e del calcio.

Si prospetta però la possibilità che il cloruro di calcio possa agire come cardiocinetico; l'azione del cloruro di calcio sarebbe in tale ipotesi essenzialmente devoluta al calcio e varii autori, come ho detto, riscontrarono infatti che varii composti del calcio come l'ioduro (Filiol), il lattato (Garofeano, Blum), il bicarbonato (Yansen), esplicano intensa azione diuretica.

L'azione sul cuore del calcio risulta nella letteratura recente dimostrata oltre che dalla clinica, da interessanti ricerche di fisiologia sperimentale: il calcio aumenterebbe la tonicità e la contrattilità del miocardio (Lowemberg) rafforzando e prolungando la sistole (Tocco): intensificherebbe l'effetto della digitale diminuendone la tossicità e i cardiocinetici agirebbero in fondo come sensibilizzatori del miocardio all'azione del calcio. Steward ha osservato brillante azione diuretica, che interpretò come indiretta all'azione cardiocinetica, in cardiaci edematosi nei quali digitale, teocina, diuretina da sole non avevano fatto diminuire l'edema. Corrispondentemente a questo effetto esi-

sterebbe spesso un lieve aumento del calcio nel sangue (Galuppi) che sarebbe però più forte con la somministrazione del calcio come bicarbonato che come cloruro (Yansen), aumento che però, come abbiamo detto, non è costante. Anche in relazione a questi risultati sono le osservazioni che negli stati di edemi, specie cardiaci, il contenuto di calcio del sangue si abbasserebbe per il diffondersi dei sali di calcio nel liquido dell'edema (Kylin) venendo il cuore a mancare di un fattore importante per la sua funzione fisiologica. La somministrazione del calcio, specie per via endovenosa in tali casi, avrebbe dunque lo scopo di ovviare a questa deficenza di calcio nel sangue. Io non ho potuto osservare nei miei casi tale diminuzione del calcio nel sangue prima della somministrazione del cloruro di calcio e d'altra parte ho varie osservazioni di ipocalcemia senza segni di scompenso cardiaco, ma il fenomeno meriterebbe veramente un'osservazione più ampia, possibilmente effettuando anche la ricerca del calcio diffusibile e del calcio in legame proteico nel senso che potrebbe essere realmente diminuita l'aliquota utilizzabile di calcio da parte del cuore. Sul polso il calcio potrebbe produrre tanto un rallentamento che un acceleramento (Billingeimer, Zondek. Quaranta, Pende), il che starebbe in accordo o ad una varia azione proprio sul miocardio o al fatto che secondo varie osservazioni il calcio potrebbe eccitare tanto il vago che il simpatico (eccitazione vagale iniziale e una lieve, ma persistente più a lungo, eccitazione simpatica secondo Barat). Ad ogni modo l'associazione del calcio ai cardiocinetici è consigliata modernamente nell'insufficenza cardiaca (Löwemberg, Danielopolu, ecc.), astrazion fatta dai casi di costrizione tonica del cuore (Galuppi).

Che un miglioramento della funzione cardiaca ed in generale un miglioramento circolatorio possa portare ad un aumento della diuresi si può concepire naturalmente pensando che dal lato renale, l'essere migliorate le condizioni d'irrorazione sanguigna provochi una modificazione favorevole della funzione renale e quindi una maggiore secrezione urinaria e dal lato extrarenale pensando che il miglioramento circolatorio possa giovare da un lato diminuendo la pressione meccanica del sangue nei capillari venosi e d'altro lato, diminuedo l'intossicazione degli endoteli vasali (intossicazione di cui le deficenze circolatorie, se non sono le cause sole, possono essere cause aggravanti), e attenuando quindi l'abnorme permeabilità che provoca l'edema o il versamento e ripristinando la funzione biologica del riassorbimento dell'essudato o trasudato.

Per mio conto ho potuto constatare che durante la somministrazione del cloruro di calcio si apprezza anche clinicamente un certo stimolo sull'attività cardiovascolare denunciato da un rinforzo del primo tono cardiaco, un lieve aumento della frequenza del polso e qualche variazione è in generale, nei miei ammalati, aumento della pressione sistolica e pressione differenziale; ma però non sono persuaso che l'attività diuretica del cloruro di calcio sia soltanto indiretta all'azione cardiaca, come si prospetta da alcuni (v. Kaewel), sopratutto perchè la diuresi avviene in ammalati che non hanno speciali segni di deficenza cardiaca, nei quali i comuni cardiocinetici erano stati senza effetto. Oltre a ciò per il fatto che per ottenere l'azione diuretica occorre raggiungere

alte dosi, mentre per l'azione cardiotonica basterebbero anche dosi basse fino a un grammo (Löwemberg, Segal).

Riguardo all'azione del cloruro di calcio sulla pressione arteriosa, Barinetti con piccole dosi ha osservato in cardiaci ipertesi che la pressione massima corrispondentemente alla somministrazione e allo stabilirsi della diuresi subiva un evidente diminuzione che interpretò come provabilmente dovuta alla riduzione della massa sanguigna, benchè riconosca che le relazioni tra massa sanguigna e pressione arteriosa siano molto controverse. È da notare ancora, a proposito della diminuzione della pressione arteriosa col calcio, che Kylin interpreta l'ipertonia in certe sue forme come una nevrosi del sistema nervoso vegetativo a contenuto di calcio abbassato nel sangue; io stesso ho osservato in casi di forte aumento di pressione valori di calcio piuttosto abbassati.

Azione sul rene. — Si è studiata anche un'azione strettamente renale del cloruro di calcio; si è cercato per il cloruro di calcio, come per altri diuretici, se favorisca la funzione renale per una migliorata condizione circolatoria strettamente renale producendo una modificazione della permeabilità del filtro renale o eccitando direttamente la funzione secretiva. Muller ha delle ricerche sperimentali che dimostrerebbero che i sali di calcio possono agire come eccitanti della funzione glomerulare. Bruce sperimentalmente avrebbe riscontrato durante la diuresi da cloruro di calcio, a simiglianza di altri diuretici, un aumento di volume del rene. Vi sono studi sperimentali sulla variazione della permeabilità delle membrane con l'azione dei vari diuretici (Bruckmann, Szent, Gyorgi).

È certo che la misura dell'azione strettamente renale, che può farsi solo in via sperimentale, è in fondo piena di risultati contrastanti (Nonnembruch). Inoltre, naturalmente, non si possono in alcun modo trasportare i risultati ottenuti sul rene isolato dell'animale agli effetti che il diuretico può avere sull'uomo sano o sul rene di un soggetto in ritenzione idrica. La profonda differenza delle condizioni di esperienza può essere già denunciata dal fatto che la diuresi da cloruro di calcio negli animali da esperimento, ad esempio nei cani, non avviene come nell'uomo con addensamento del sangue, ma spesso anzi con diluizione. Anche dimostrata un'azione glomerulare o comunque strettamente renale non si sa in quale misura questa possa associarsi nell'ammalato ad una modificazione del sangue e degli scambi tra sangue e tessuti. È certo che l'aumento dell'indice refrattometrico del siero durante la diuresi parlerebbe in linea generale per un'eccitazione renale ed un'aumento primitivo di secrezione idrica da parte del rene; ma non in via assoluta ed esclusiva per la ragione che ho già detta, cioè che un tipico apporto extrarenale di acqua, qual'è quello dell'ingestione di un litro d'acqua, non può essere denunciato da alcuna diminuzione dell'indice refrattometrico ed anzi al colmo della diuresi per ingestione d'acqua può esservi concentrazione del sangue (Nonnembruch). Pure favorevole ad un'azione diretta renale sarebbe il fatto che durante la diuresi da cloruro di calcio, non ho osservato un particolare aumento della sudorazione, che sarebbe stato un buon segno di azione extrarenale, ma che naturalmente può mancare.

Ma come spiegare quest'azione renale del cloruro di calcio se non si trova sempre in circolo durante la diuresi ad un esame quantitativo la sostanza che dovrebbe eccitare la funzione renale? Bisogna ammettere che anche questa azione renale deve dipendere da un particolare stato qualitativo più che quantitativo dei sali del plasma. Si ammette un aumento di ioni liberi ad azione diuretica con « reazione di difesa », secondo Veil, da parte del rene, aumento che può sfuggire ad un'analisi chimica quantitativa dei singoli elementi (Falta, Depissch, Veil). Ma le ricerche in proposito sono ancora incomplete.

Si è messa in campo anche per il cloruro di calcio un'azione sul centro regolatore della diuresi (Blum) in analogia alla supposta azione sul centro termoregolatore che potrebbe spiegare l'azione talora osservata sulla temperatura. Potrebbe pensarsi anche ad un aumento del supposto ormone diuretico del fegato. Ma resterebbe sempre a dimostrare in che modo il centro nervoso o l'ormone epatico agiscono.

Azione sullo stato minerale dell'organismo. — La teoria proposta da Blum per spiegare l'azione diuretica del cloruro di calcio si basa essenzialmente, sia sulla ricordata conoscenza farmacologica che il cloruro di calcio non viene eliminato dalle urine come tale, ma che il cloro viene eliminato dalle urine e il calcio quasi totalmente dall'intestino, sia sul ritenere responsabile il sodio più che il cloro dei fenomeni di ritenzione idrica. Il cloruro di calcio introdotto nell'organismo si scinde nell'anione Cl e nel catione Ca in modo da provocare una notevole modificazione dello stato minerale del sangue e degli umori; il calcio può sostituire il sodio nel cloruro di sodio e restare nell'organismo senza trattenere molta acqua, mentre si formerebbe un gruppo: cloruro di sodio più cloro, facilmente eliminabile dal rene assieme a molta acqua; diverrebbe perciò possibile una maggiore eliminazione del catione sodio al quale essenzialmente è dovuta la ritenzione d'acqua nell'organismo più che all'anione cloro (Bdum, Aubel, Lewi, Hausknecht, Meyer, Heubner, Pfeiffer, V. Wyss, Brunn). Infatti mentre in condizioni fisiologiche cloruro di sodio, cloruro di potassio, cloruro di calcio, aggiunti in una certa quantità alla dieta abituale agiscono tutti e tre da diuretici (in vario grado da individuo a individuo) nel senso che il rene, che potrebbe eliminare la quantità di sale somministrato nell'abituale quantità d'urina, « preferisce » effettuare una secrezione non molto concentrata e risponde, nel giorno di somministrazione di questi sali con una maggiore quantità d'orina, malgrado che l'assunzione di liquidi sia rimasta costante; nei casi in cui vi è ritenzione idrica nell'organismo per edemi o versamenti avviene invece per lo più che la somministrazione di cloruro, carbonato, fosfato di sodio, aumentano la ritenzione idrica e la somministrazione degli stessi sali ma di potassio o di calcio la diminuiscono. E generalmente nota anche l'azione edemigena che la ritenzione di bicarbonato sodico produce nei diabetici.

Vi sono inoltre per l'importanza del sodio numerosi studi riguardo allo stato minerale dell'organismo sano e ammalato: Blum Aubel e Hausknecht hanno riscontrato che nell'uomo sano a dieta comune il tasso di so-

dio e potassio è costante e che nei trasudati si riscontra più sodio che nel siero e meno potassio; nel sangue di un edematoso inoltre il sodio diverrebbe più legato alle proteine e meno ultrafiltrabile a differenza del calcio (Blum e Delaville). Blum e Van Caulaert, in un recente lavoro per difendere l'importanza dei rapporti quantitativi del sodio nella ritenzione idrica e negli edemi, riconoscendo che il valore assoluto del sodio non può dare un idea del rapporto tra sodio ed edema, propongono di stabilire i seguenti rapporti nel plasma perchè il vario contenuto acqueo non tragga in inganno Na : Cl, Na : residuo secco, Cl : residuo secco; questi rapporti considerati nel singolo caso potrebbero dimostrare l'importanza del sodio nell'edema e nel ricambio idrico: Blum e Van Caulaert contrappongono a questa forma di ritenzione relativa di sodio idropigena, le forme di nefrite interstiziale con aumento di cloro e non aumento relativo del sodio, senza edemi (ritenzione clorata secca). Però secondo Gollwitzer e Meier nell'organismo edematoso la distribuzione degli aniomi HCO_3', Cl', HPO_4'' e cationi Na' +, K' +, Ca'' + + nel siero e negli edemi è piuttosto variabile anche nello stesso ammalato in rapporto alla fase degli edemi e spesso in rapporto al contenuto di albumine totali e delle frazioni albuminoidee.

Quando l'eliminazione renale è possibile e normale e non vi è ritenzione di sodio (edemi e focolai infiammatorii), Blum e i suoi collaboratori constatarono dopo la somministrazione di cloruro di calcio una diminuzione netta del sodio nel sangue, come dopo la somministrazione di cloruro potassico, ciò che dimostrerebbe uno spostamento del sodio da parte del calcio (Blum). Il potassio, con la somministrazione di cloruro di calcio è ora aumentato ora diminuito, senza posisbilità d'interpretazione. Ricter-Quittner dopo introduzione orale od endovenosa di sali di calcio constatò una diminuzione del sodio nel plasma e in tutti i liquidi organici, mentre con l'introduzione del sodio constatò un aumento del sodio e diminuzione del calcio e potassio; spingendo poi anche le ricerche sui tessuti stessi degli animali prima e dopo la somministrazione del cloruro di calcio non riscontrò apprezzabili differenze nè per quanto riguarda l'acqua nè per il potassio sodio e calcio. Violle e Lescoeur constatarono con regimi iperpotassici nei normali un bilancio fortemente negativo per il sodio.

Quando vi è ritenzione di cloruro di sodio nell'organismo con versamenti infiammatorii o non infiammatorii od edemi, le variazioni del contenuto minerale sono meno nette e costanti anche secondo le ricerche di Blum, tanto nel sangue che nei trasudati o essudati; dopo somministrazione di cloruro di calcio nel sangue o nel liquido dei versamenti potrebbe aumentare il sodio, fatto messo in rapporto ad una diminuita funzionalità renale o ad uno scambio di sali tra sangue, tessuti e versamenti in modo che il meccanismo della diuresi resterebbe in ogni caso quello predetto dovuto all'antagonismo tra Ca ed Na che termina con lo spostamento di Na. Sulle variazioni del calcio in tali condizioni abbiamo già detto. Modificazioni in vario senso anche nei normali, con la sommiistrazione di cloruro di potassio e di calcio ha osservato Noguki che ha messo in rilievo come il lasciare qualche tempo il siero col sangue prima

dell'esame può far aumentare il potassio per uno scambio di sali tra plasma e globuli rossi; egli non osservò una costante diminuzione del sodio con risultati variabili anche per gli altri elementi e particolari comportamenti nei nefritici.

I miei risultati come ho detto dimostrano che può esistere diuresi da cloruro di calcio senza che il cloro e il calcio siano sensibilmente aumentati nel sangue. Nei miei casi era costante un aumento del calcio nei liquidi dei versamenti.

Interessanti sarebbero certamente, come ho detto, anche per il cloruro di calcio ampie ricerche quando esiste un'insufficienza sicuramente renale per l'eliminazione dell'acqua e la diuresi non può effettuarsi; sul tipo di quelle effettuate da Saxl per i diuretici mercuriali e da Kempmann e Menschel per i diuretici purinici, perchè in tali casi dovrebbe essere più facile il reperto dell'idremia e dell'aumento di sali nel sangue. Nel mio caso n. IV, malgrado la scarsa diuresi vi era però uno spiccato aumento dell'indice refrattometrico del siero. Io del resto ritengo che non si possa contrastare il giudizio di Magnus, condiviso ormai da molti autori, dell'indipendenza della pletora idremica dalla diuresi e cercare la spiegazione della diuresi in una modificazione qualitativa del sangue che « può portare all'idremia ». Il fatto che il cloruro di sodio può diluire il plasma e non provocare diuresi e il cloruro di calcio ispessisce il plasma e provoca diuresi (Lewi) e già significativo. Ammettendo che il meccanismo della diuresi derivasse soltanto da una iniziale e primitiva pletora idremica e salina, l'unica spiegazione del riscontrato addensamento del siero durante la diuresi potrebbe essere quella che il rene risponda con un eccesso di funzione a questa stimolazione e si porta a conforto di questa ipotesi l'esempio che somministrando un litro d'acqua avviene talora un'eliminazione maggiore di un litro: ma questa ipotesi è poco convincente e come abbiamo detto anche il meccanismo della diuresi da acqua non è ancora bene chiarito.

Mancando dunque in fondo, anche riguardo alle modificazioni dello stato minerale, delle modificazioni chimiche del sangue che possano spiegare con un meccanismo puramente quantitativo perchè il sangue arrivato al rene provochi la diuresi, si dovrà cercare se il sangue ha acquistato una modificazione qualitativa per cui è più facilmente liberato dal rene dell'acqua e dei sali che gli vengano introdotti più facilmente e regolarmente dai tessuti.

Delle proprietà fisiche. — L'importanza del potere osmotico del plasma (misurato dall'indice crioscopico) nella diuresi da diuretici, sostenuta da Veil non ha trovato generale conferma (Nonnembruch). Veil stesso ritiene che modificazioni dello stato del calcio possano produrre la diuresi senza aumento dell'indice crioscopico; si pensa che non essendo il plasma una pura soluzione di cristalloidi, la diuresi possa piuttosto essere data da un aumento di ioni liberi ad azione diuretica.

Quanto alla viscosità ed all'ultrafiltrabilità del plasma, studiate da sole coi vecchi sistemi, le stesse ricerche in istato normale ed in varie condizioni patologiche con ritenzione idrica hanno dato risultati quanto mai variabili e per ora si è lungi dal poter spiegare le variazioni della diuresi in condizioni

normali e patologiche con puri criteri di ultrafiltrazione del plasma (Beckmann, Ellinger e Heymann, Oehme e Schultz).

L'azione sui tessuti e sul sangue, pure ammettendo le modificazioni del contenuto minerale dell'organismo nel senso di Blum,può intendersi sia come un'azione disidrante sulle cellule e in genere sui colloidi, sia come un'azione sulla permeabilità e sul potere di riassorbimento degli epiteli capillari e dei tessuti. Il potere disidratante del calcio sui tessuti e sui colloidi è genericamente provato: il calcio favorisce « l'entquellung » dei colloidi, provoca una perdita della « Quellungwasser » ed un aumento della « Lösungwasser » (Falta, Depisch, Hogler, Schade). La questione è ancora tuttavia piena di incognite; la teoria di Fischer che l'aumentata idrofilia dei colloidi dei tessuti (vedi anche Labbé e Violle), alterati dalle sostanze acide, sia la causa degli edemi, come giustamente ha osservato Vohlard, astrazion fatta che le esperienze di Fischer non sono poi state che rigorosamente e concordemente confermate, non può spiegare da sola l'edema extracellulare e i versamenti ossia l'aumento di liquidi liberi tra le cellule, che può essere solo spiegato da un'abnorme concomitante permeabilità delle cellule o da un difetto di riassorbimento del liquido. Anche all'infuori dell'azione dei diuretici, la diuresi e la ritenzione idrica non sono un problema semplice, ma un problema complesso di colloido chimica. È merito specialmente di Schade e dei suoi collaboratori di cercare di risolverlo. Schade e Menschel hanno dimostrato che dal lato « Quellung » ed « Entquellung » esiste un anatagonismo tra parte connettivale e parenchimale del tessuto nel senso che reagiscono sotto questo riguardo in modo inverso sia agli acidi ed alcali sia alle soluzioni ipertoniche e ipotoniche. Nell'edema nefritico la pressione oncotica del plasma (colloido-osmotica) è abbassata (Schade, Clausen, Gowaerts) ed il meccanismo di formazione degli edemi sarebbe spiegato come una difficoltà al riassorbimento dell'acqua dai tessuti da parte dei colloidi del sangue a livello dei capillari venosi. Le condizioni fisiche perciò che potrebbero favorire in questo caso il riassorbimento di un liquido sarebbero: una bassa pressione nei capillari venosi, una bassa pressione oncotica dei colloidi dei tessuti ed un'alta pressione oncotica dei colloidi del plasma in modo che nei capillari venosi avvenga un notevole assorbimento di liquido dai tessuti nel sangue. È modificando queste condizioni dei tessuti e del plasma che il cloruro di calcio potrebbe agire in questi casi dal lato extrarenale.

Quanto all'abnorme permeabilità delle cellule dei capillari sanguigni (che pure ha coi fenomeni precedenti strette relazioni), essa si ritiene generalmente che giochi una parte importante nell'edema cardiaco, nefritico, discrasico e nei versamenti da cause meccaniche e infiammatorie. Tale abnorme permeabilità avrebbe come patogenesi nell'edema o versamenti cardiaci o nefritici un'intossicazione delle cellule (Volhard), nell'edema discrasico una deficenza di lipoidi, di albumine e di calcio da parte delle cellule e dei tessuti che diverrebbero incapaci di trattenere l'acqua nel letto vasale (Veil), nei versamenti da cause specialmente meccaniche locali come le asciti da cirrosi epatiche, la pressione meccanica del sangue nelle diramazioni portali con le alterazioni della

permeabilità delle cellule degli endoteli dei capillari e del rivestimento peritoneale. Anche i versamenti infiammatorii delle sierose sono da considerarsi come una conseguenza della alterazione della sierosa dovuta alla iperionia e ipertonia endocellulare prodotta dall'infiammazione, cui si aggiunge la pressione meccanica del sangue specie nei capillari venosi e in vario grado si può associare una ipertonia e iperionia dell'essudato che attirerebbe per sè acqua dai tessuti (Schade). In questi casi la proprietà di diminuire la permeabilità delle cellule è riconosciuta genericamente all'ione calcio in antagonismo all'ione potassio (Hammburger, Schade). Nei versamenti d'origine infiammatoria il calcio avrebbe anche un effetto, come ho detto, sullo svolgimento stesso dei fenomeni infiammatori (Blum, Aubel, Haussnect).

Non ho insistito molto, di proposito sulle distinzioni dell'azione del cloruro di calcio nelle varie forme di ritenzione idrica da cause meccaniche e da cause infiammatorie (cause oncotiche, meccaniche e osmotiche secondo Schade), perchè non intendevo fare un'analisi minuta di questioni ancora controverse e perchè varie considerazioni potevano valere per tutte le specie di ritenzione idrica e sia infine perchè il cloruro di calcio agisce come diuretico tanto in caso di ritenzione idrica di origine tossica o meccanica o infiammatoria. Ma specie da un punto di vista chimico-fisico provabilmente le distinzioni patogenetiche devono essere molte (Schade, Benard e Biancani) e il problema stesso dell'edema non può venir sciolto in modo univoco forse anche nelle stesse condizioni morbose (Loeb e Staub).

Concludendo, volendo concigliare i risultati delle mie ricerche con tutto ciò che fin'ora si sa, sul meccanismo della secrezione urinaria in istato normale e nella ritenzione idrica e con tutto ciò che si conosce sulle proprietà dei sali di calcio, dopo aver considerato l'azione antiflogistica, l'azione cardiocinetica, l'azione sullo stato minerale dell'organismo, si deve ritenere che l'azione intima sulla diuresi del cloruro di calcio avvenga con meccanismo chimico-fisico per azioni associate sulla permeabilità periferica delle cellule endoteliari e dei rivestimenti sierosi, sulla « Quellung » ed « Entquellung » dei colloidi dei tessuti, dei liquidi trasudati ed essudati e del sangue e provabilmente anche direttamente sulla permeabilità del filtro renale. Dalla varia possibilità d'attacco in questi punti deriverebbe la varia efficacia del diuretico da caso a caso.

Ma, come ho detto, bisogna riconoscere che per ora siamo lontani dall'avere delle dimostrazioni rigorose in questi campi, tanto più che si può solo con molta circospezione riportare i risultati sperimentali ottenuti in vitro o sugli animali alla patologia umana. Comunque è prevedibile che la colloidochimica continuerà a dare spiegazioni oltre che sulla diuresi normale, anche sulla diuresi da diuretici.

RIASSUNTO.

Ad evitare possibili cause di errore nello studio dell'azione diuretica del cloruro di calcio, furono presi in esame ammalati in condizioni stazionarie da lungo tempo e per la maggior parte con versamenti od edemi non più influen-

zati dai diuretici purinici e dai comuni cardiocinetici. In queste condizioni furono esaminati tre casi di ascite da stasi portale, tre casi di ascite da peritonite specifica, un caso di cardiopatia con anasarca. Il cloruro di calcio fu somministrato ad alte dosi, da 5 a 15 grammi al giorno secondo la formula proposta dal Blum con amido a parti eguali, talora insieme agli alimenti; si ottenne costantemente un aumento dell'urinazione, talora assai notevole, ma non una diminuzione spiccata e tanto meno una scomparsa del versamento. L'uso di forti dosi anche in ammalati gravi non ha fatto rilevare particolari inconvenienti. Riguardo al meccanismo d'azione del cloruro di calcio il risultato delle ricerche fu il seguente. L'aumento di volume delle urine si accompagnò ad un'aumento della quantità giornaliera di cloro eliminato che talora era aumentato anche percentualmente: in alcuni casi l'aumento della quantità giornaliera di cloro era superiore alla quantità di cloro ingerita col cloruro di calcio: il calcio nelle urine, quando fu esaminato, fu riscontrato aumentato di poco, corrispondentemente al fatto noto che l'eliminazione del calcio avviene per via intestinale. L'esame del sangue, eseguito a varia distanza dalla somministrazione di alte dosi per via orale ha fatto rilevare in un primo tempo, subito dopo la somministrazione, una leggera diminuzione transitoria dell'indice refrattometrico del siero e una volta un leggero aumento; in un secondo tempo in tutti i casi un variabile ma generalmente modico aumento dell'indice refrattomertico. Il cloro nel siero di sangue, negli esami con diminuzione dell'indice refrattometrico, era leggermente aumentato; invece durante la diuresi, con l'abituale aumento dell'indice refrattometrico, i valori erano invariati o aumentati o diminuiti leggermente. Il calcio nel siero di sangue durante la diuresi talora era invariato, talora leggermente aumentato. Nei liquidi dei versamenti (ascite), corrispondentemente esaminati a varia distanza dalla somministrazione del cloruro di calcio e durante la diuresi, si è dimostrato un leggero aumento dell'indice refrattometrico, valori di cloro pressochè invariati, valori di calcio in vario grado aumentati. Già da questi risultati nella comprensione del meccanismo d'azione del cloruro di calcio ci si deve orientare verso il concetto che la diuresi avvenga non per un aumento della quantità percentuale dell'acqua o del sale nel sangue ma per una modificazione qualitativa più che quantitativa dei singoli elementi minerali del sangue in modo che il sangue che arriva al rene venga liberato più facilmente dell'acqua e dei sali, che a sua volta gli vengono continuamente riforniti dai tessuti. Anche un'azione diretta sulla funzione renale dovuta all'aumento di ioni diuretici nel sangue non si può escludere. Le modificazioni fondamentali del contenuto minerale dell'organismo possono essere quelle enunciate dal Blum: il non trovare il cloro aumentato nel sangue nè un costante aumento del calcio, pur non confermandole non le esclude; dall'esame complessivo dello stato attuale delle ricerche in proposito il meccanismo più intimo della diuresi da cloruro di calcio deve ricercarsi in modificazioni associate dei rapporti della « Quellung » ed « Entquellung » dei tessuti e del plasma con un'azione provabile sulla permeabilità degli epiteli dei capillari periferici e dell'epitelio renale.

BIBLIOGRAFIA.

ARENA. *Il cloruro di calcio nelle idropisie.* Medicina Ibera, 20 ottobre 1924.

AUBEL, AUSSKNECT. Presse Médicale, 1922.

BARAT. *Experimentelle Untersuschungen über den zeittichen Verlauf der Doppelwirkung des Calcium auf das vegetative Nervensystem.* Med. Klin., n. 46, 1924.

BARINETTI. *Studio sull'azione diuretica dei sali di calcio.* Archivio di Patologia e Clinica Medica, dic. 1923.

BECHER. *Studiem über Diurese durch ipertonischen Lösungen.* Münch. med. Woch., n. 16, 1923.

BECHMANN. *Ultrafiltrationsversuche am Blutserum Oedematoser.* Deut. Arch. f. Klin. Med., vol. 145, n. 1 e 2, 1924.

BENARD e BIANCANI. *Quelques données sur la pathogénie des oedémes.* Revue de Médicine, vol. 41, pag. 521, 1924.

BILLINGHEIMER. *Vergleichende Untersuschungen über die Wirkung und Wirkungweise des Calcium und der Digitalis.* Zeit. f. Klin. Med., vol. 100, pag. 411, 1924.

BLUM L. *Un nouveau groupe de diurétiques: les diurétiques interstitiels; la diurése par déplacement d'ions.* C.-R. Acc. de Sciences, 24 ott. 1921, t. CVXXIII; Journal Médical Français, n. 11, 1922.

ID. *Le traitement des affections infiammatoires des séreuses par le clorure de calcium.* Presse Médicale, 15 marzo 1922.

BLUM L., AUBEL, HAUSKNECT. *Le mécanisme d'action du chlorure de calcium et du chlorure de potassium dans les néphrites hydropigènse.* B. M. S. M. d. Hôp. d. Paris, 29 luglio 1921-3 febbraio 1922.

ID. ID. ID. *L'aticon diurétique des sels de calcium. Mécanisme de cette action.* Bul. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 25 nov. 1921, e Compt-R. Soc. Biol., n. 22, 1921, p. 123.

ID. ID. ID. *Teneur de quelques humeurs de l'homme en sodium et en potassium.* C.-R. Soc. Biol., n. 7, 1921, pag. 369.

ID. ID. ID. *Variations du teneur du sang et des humeurs en sodium et en potassium après ingestion de sels de sodium et de potassium.* C.-R. Soc. Biol., n. 27, 1921, pag. 498.

ID. ID. ID. *Modifications de la composition minérale du sang et des humeurs après ingestion de chlorure de calcium.* C.-R. Soc. Biol., tomo CXXXV, p. 1159.

ID. ID. ID. *L'action antiphlogistique des sels de calcium.* C.-R. Ac. Sciences, 27 dic. 1921, e C.-R. Soc. Biol., dicembre 1921, pag. 1156.

BLUM, AUBEL, LEWI. *L'action du chlorure de potassium dans la néphrite hydropigène.* Bull. Mém. Soc. Hôp. d. Paris, 24 giugno 1921.

ID. ID. ID. *L'action diurétique des sels de potassium dans les épanchements ascitiques et dans les oedèmes dits essentiels.* Bul. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 18 nov. 1921.

BLUM et DELAVILLE. *L'étude des modifications du sang et des humeurs par l'ultrafiltration.* C.-R. Ac. Sciences, n. 10, 1925.

BLUM et BANG. *L'action diurétique des sels de calcium dans les ascites de la cirrhose du foie.* Bul. Mém. Soc. Méd. Hôp., 28 nov. 1921.

BLUM et SCHAB. *L'action du chlorure de calcium dans les hydropisisies cardiaques; les dangers de l'administration de fortes doses de chlorure de calcium.* Bul. Mém. Soc. Méd. Hôp., 3 febbraio 1922.

BLUM et VAN CAULAERT. *La rétention chlorurée hydropigène dans la néphrites épithéliale.* Soc. Méd. Hôp. Paris, n. 25, 1925.

BRELET. Gazette des Hôpitaux, 1922.

BRINNKMANN, SZENT GYÖRGI. *Studien über die phisikalisch chemisch Grundlagen der vitalen Permeabilität. Die Wirkung von Alkaloiden und Purinbasen auf Permeabilität von Kollodium Membranen.* Bioch. Zeitschr., vol. 139, 1923.

BRUCE. *Recherches expérimentales sur les actions cardiovasculaires et diurétiques des sels calciques.* C.-R. Soc. Biol., vol. 91, n. 24, 1924.

BURNAND et LEYSIN. *Note critique sur le traitement de la pleurisie séro-fibrineuse par le chlorure de calcium. (Méthode de Blum).* Bull. Mém. Soc. Hôp. Paris, 1925.

BRUNN. *Beiträge zur Diuresefrage.* Zentral. f. Inn. Med., vol. 41, 1920.

ELLINGER, HEYMANN, OEHME, SCHULTZ. Citati da HONNENBRUCH.

FALTA, DEPISCH und HÖGLER. Wiener Arch. für Inn. Med., 1923, Heft 4.

FILLIOL. *Les propriétés diurétiques des iodures de potassium et de calcium.* Journal de Médicine de Bordeaux, 25 agosto 1923.

FISCHER M. *Edema and Nephritis*. New York, Wiley and sons, 1921.

GALUPPI. *Contributo all'ematochimica dei cardiopatici. Comportamento del calcio nel sangue*. Archivio di Patologia e Clinica Med.. n. 6, 1925.

GAROFEANO e LABIN. *Valeur térapeutique et mode d'action du lactate de calcium dans les néphrites hydropigènes*. C.-R. Soc. Biol., vol. 88, 1923, n. 16, e Riforma Medica, 1924, n. 8.

GOLLWITZER-MEIER. *Zur Odempatogenese*. Zeitschr. für ges. exp. Med., vol. 46, pag. 15, 1925.

GOWAERTS. *Du rôle de la pression osmotique des protéines du sang dans la pathogénie des oedèmes*. Presse Médicale, n. 96, 1924.

HAMMBURGER. Lancet, 19 novembre 1921.

HAUSSKNECT. *Recherches sur l'antagonisme entre les sels de sodium et de potassium dans les phénomènes d'hydratations*. Annales de Médicine, 1923, pag. 147.

HARTWICH-BOWMANN. Zeitschr. f. Tuberculosis, dicembre 1923.

JANSEN. *Kalkstudien am Menschen*. Deutsch. Arch. f. Klin. Med., ovl. 145, H. 3/4, 1924, pag. 209.

KAEWEL. *Calciumtherapie*. Zeitsch. f. Klin. Med., 15 maggio 1924.

KEMPMANN e MENSCHEL. *Zur Wirkung der Euphillin*. Kl. Woch., n. 7, 1925.

ID., ID. *Die Bedeutung der Kationen Natrium, Kalium, Kalzium für Entsteung und Behandlung des nephritischen Oedem*. Zeitsch. f. ges. exp. Med., vol. 46, p. III, 1925.

KYLIN. *Ueber Blutkalkspiegel bei essentiellen Hypertonie*. Zeitschr. f. ges. exp. Med., vol. 43, H. 1/2, 1924.

ID. *Blut und Odemkalkgehalt bei Herzinsufficienz* Zeitschr. f. ges. exp. Med., 43 Heft 3/4.

KLEIN. Zeitsch. f. Klin. Med., XCV, 1923, pag. 312.

KORANYI. *Die Pathogenese des nephrotischen Wasserretention*. W. Med. Woch., n. 4, 1925.

KRUMMENACHER. *Le traitement de la pleurisie avec épancement par le chlorure de calcium*. Ann. de Médic., 3 marzo 1923.

KUGELMASS. *The buffer mecanismus for the calcion concentration and the determination of calcion*. Journ. of Biol. Chem., vol. 60, n. 2, 1924.

LABBE e VIOLLE. *Action hydratante du plasma et des sérosités des sujets oedémateux*. C.-R. Soc. Biol., vol. 92, n. 12, 1925.

LOEWEMBERG. *L'action cariotonique et l'action diurétique du chlorure de calcium. L'effect du chlorure du calcium sur la concentrations du sang*. Ann. d. Méd., n. 2, 1923, p. 172.

LEWI R. *Sur l'échange qui se produit dans le sang et les liquides interstitiels après ingestion de clorure de potassium et de clorure de calcium*. Ann. d. Méd., febbr, 1923, pag. 147.

LOEB. *Edema*. Baltimora Monographs William and Wilkins Comp., 1923.

LOMBARDI. *I sali di calcio nella cura delle sierositi*. Morgagni, 1925, n. 6.

MAGNUS. *Ueber die Beziehung der Pletora zur Diurese*. Arch. exp. Path. und Phar., vol. 45, pag. 210, 1902.

MATZ. *Studies of the calcium content of blood of normal and tuberculous sujects*. American Review of Tubercul., n. 3, 1925.

MUHLING. Münch. med. Woch., 1921, pag. 1447.

MULLER. Citato da KAEWEL.

MEYER. *Die Bedeutung der Mineralzalze bei den Ernährungstörungen der Sauglinge*. Verhandlungen d. ges. Kinderheil. Salzburg, 1909, 14. Citato da NONNEMBRUCH.

NEUSCHLOSS. *Untersuschungen über den Wirkungmekanismus der Diuretica*. Zeitschr. f. ges. exp. Med., 41 Heft 4/6, 1924.

NOGUCKY. *Untersuschungen über den Mineralstoffwechsel*. Arch. f. exp. Path. und Pharm., vol. 108, p. 64, 1925.

NONNEMBRUCH. *Ueber Diurese*. Ergebnisse für innere Med., ovl. 16, 1924.

PENDE. *Terapia calcica*. Giornale del Medico pratico, n. 9, 1924.

PFEIFFER. *Wasserretention durch Natriumsalze*. Verhand d. deut. Gesell. f. inner. Mediz., XXVIII Congresso, 1911. Citato da NONNEMBRUCH.

QUARANTA. Archivio di Patologia e Clinica Medica, 1924, n. 1.

RICHTER-QUITTNER. *Sur les modifications de la composition minérale du plasma après administration de chlorure de calcium et de chlorure de magnesium*. C.-R. Soc. Biol., 1924, n. 26.

ID. ID. *Sur la composition minérale des organes de lapin avant et après administration de chlorure de calcium*. C.-R. Soc. Biol., n. 26, 1924.

ID. ID. *Zur Methodik der chemischen Blutanalys*, Bioch. Zeitsch., vol. 158, H. 1-2, 1925.

Rockwood and Barrier. *Calcium-traitement for edema.* Arch. of inter. Med., vol. 33, n. 5, 1924.
Salvesen, Hasting and Intosh. *The effect of the administration of calcium sals on the organic composition of the blood.* Journ. of Biol. Chem., vol. 60, n. 2, 1924.
Saxl und Heilig. Wien. Arch. f. inn. Med., 1922.
Schade. *Die phisikalische Chemie in der innere Medizin.* Steinkoff, 1924.
Schade und Clausen. *Die onkotische Druck des Blutplasmas und die Entstehung der renal bedingten Oedem.* Zeitsch. f. Klin. Med., vol. 100, H. 5, pag. 363, 1924.
Schwab. *Le traitement récent des ascites d'origine hépatique.* Strasbourg Medical, n. 1, 1925.
Segal e White. Am. Journ. of Med. Scienc., 5-11-1925.
Sieburg. Citato da Kaewel.
Staub. *Allgemeine Physiologie und Pathologie des Wasserhausshaltes.* Sweiz. Med. Woch., n. 48. 1924.
Stewart. *The use of calcium chlorid in edema due to heart failure.* Proc. of exper. Biol. and Med., vol. 21, n. 7, 1924. Kongresszentrallblatt, 1924.
Stewart and Haldane. *Experimental alteration in the calcium content of human serum and urine.* Biochemical Journal, 1924, p. 855.
Tocco. *Sull'azione del cloruro di calcio sul cuore di rana.* Arch. intern. de Pharmac. et de Therapie, 1924, pag. 349.
Underhill and Pack. *The influence of various diuretis on the concentration of the blood.* American Journal of phisiologie, vol. 66, n. 3, 1923, pag. 520.
Veil. *Ueber Diurese.* Klinisch. Woch., n. 36, 1924.
Violle. *L'hydrémie chez les hypertendus non oedemateux.* C.-R. Soc. Biol., vol. 90, n. 11, 1924.
Violle et Lescoeur. *A propos de la diurèse minèrale provoquée.* C.-R. Soc. Biol., 1922, pag. 655.
Weil. *Phisiologie und Pathologie des Wasserhaushaltes.* Ergebnisse f. inn. Med. und Kinderheil., vol. 23, pag. 648, 1923.
Wyss. *Ueber Oedem durch Natriumbicarbonicum.* Deut. Arch. f. Inn. Med., vol. III, pag. 93, 1913.

III.

Regia Università degli studi - Arcispedale di S. Maria Nuova - Firenze
Istituto di farmacologia e servizio clinico-tossicologico
diretti dal prof. G. Coronedi.

Contributo allo studio dell'avvelenamento da Veronal.

Localizzazione del veleno e sua eliminazione dall'organismo umano ed animale. Diagnosi e cura.

Studio critico e sperimentale

del dott. Mario Ajazzi-Mancini, aiuto e libero docente.

La tossicologia dei derivati dell'acido barbiturico assume un interesse sempre maggiore per la crescente frequenza con cui tali derivati dànno luogo ad avvelenamenti acuti, subacuti e cronici, ora in seguito a tentativi di suicidio ora in seguito a cure troppo prolungate o ad errori di posologia. La localizzazione e la eliminazione di siffatti prodotti nell'uomo, problema così interessante per la farmacologia, merita di essere studiato più di quanto non sia stato fatto finora, e giacchè il turno clinico-tossicologico dell'Ospedale di Santa Maria Nuova annesso a questo Istituto e diretto pure dal prof. Coro-

nedi, mi ha offerto il materiale per tale studio, ne ho approfittato senz'altro e rendo qui conto delle ricerche fatte su materiale umano e su materiale da esperimento, avvertendo in pari tempo che ulteriori ricerche sull'argomento sono ancora in corso nell'Istituto medesimo.

Ecco, in breve, la storia clinica della paziente che fu oggetto delle mie ricerche.

T. Giulia, di anni 43 circa, viene portata nell'Ospedale di S. Maria Nuova alle ore 9.30 del giorno 24 luglio 1925. La malata si presenta in stato di sonno profondo: respiro quieto, miosi spiccatissima, riflesso pupillare alla luce scomparso; mancano anche i riflessi corneale e congiuntivale e quello di Babinski. Il corpo è ben caldo; ma non v'è febbre (temperatura ascellare 36°.2); polsi 88. Non si rilevano fatti patologici a carico dell'apparato respiratorio nè di quello circolatorio.

Essendo stata la paziente raccolta in una camera d'albergo non ci fu possibile raccogliere l'anamnesi: da una indagine sommaria si apprese che la paziente avrebbe ingerito durante la notte, a scopo suicida, un narcotico.

Fatta la diagnosi di probabilità per un avvelenamento da derivati dell'acido barbiturico, raccolgo per mezzo di catetere, dalla vescica della paziente, circa 150 cc. di orina e dispongo perchè all'ammalata vengano praticate alternativamente, ogni due ore, iniezioni di canfora e caffeina.

Ore 17.30. — La malata si trova ancora in stato di narcosi profonda, ma le pupille non sono più così intensamente contratte e reagiscono, sia pure torpidamente, alla luce. La temperatura è salita a 37°. Pratico una iniezione di stricnina e durante la notte faccio continuare le iniezioni di canfora e caffeina.

25 luglio, ore 9. — Lo stato generale è immodificato; la pupilla reagisce un po' alla luce; manca il riflesso oculo-palpebrale; temperatura 37°6; all'ascoltazione si rileva, a destra, nelle parti inferiori del polmone, un soffio bronchiale assai diffuso ed a sinistra, oltre a questo reperto, si ascoltano anche numerosi rantoli a medie e grosse bolle.

Faccio praticare delle senapizzazioni ed una iniezione di stricnina, inalazioni di ossigeno; indi ancora iniezioni alternate di caffeina e canfora.

Ore 17.30. — Polsi 140; respiri 52; temperatura 38°. Le condizioni polmonari sono notevolmente peggiorate; il polso è debole e vuoto; pratico una ipodermoclisi e una iniezione di adrenalina all'1 per mille.

26 luglio. — Le condizioni aggravatissime della paziente non permettono che una visita superficiale; ma si riesce tuttavia ad accertare, specialmente a sinistra, l'esistenza di un processo bronco-polmonare assai esteso; temperatura della notte 40°.4; del mattino 40°.8.

Ore 9.30: la malata muore.

Domandata ed ottenuta la necroscopia, questa dà i seguenti resultati.

28 luglio. (Necroscopia eseguita nell'Istituto di Anatomia patologica di Firenze). — Scheletro regolare. Stato di nutrizione buono. In corrispondenza dell'addome si nota una cicatrice chirurgica estesa dalla cicatrice ombelicale alla sinfisi pubica. Altra cicatrice chirurgica è visibile nella regione sopraioidea. Anche nella regione carotidea, specialmente a destra, si osservano due cicatrici irregolari. All'apertura del torace sinechia pleurica sinistra totale. Aderenza pleurica pure estesa a destra, pericardio integro. Il cuore di volume all'incirca normale, presenta un restringimento nell'orificio atrio-ventricolare sinistro e leggera ipertrofia del ventricolo sinistro. L'orecchietta sinistra è modicamente dilatata. Aorta toracica sana.

Nel polmone sinistro in corrispondenza del lobo inferiore e nel lobo inferiore del polmone destro epatizzazione completa con granulosità della superficie di sezione. Nell'addome aderenze dell'omento in corrispondenza della superficie interna della cicatrice chirurgica surricordata. Fegato aumentato leggermente di volume e di peso. Il parenchima è di colorito rosso scuro, molle, ricco di sangue e di più offre diffusamente la presenza di zone anulari all'intorno degli spazi triangolari ove è evidente la degenerazione grassa.

I reni sono diminuiti di volume, presentano granulosità alla superficie

esterna previa asportazione della capsula fibrosa: nella superficie di sezione la corticale è granulosa torbida e diminuita notevolmente di spessore. La milza è piccola con evidente reticolo connettivale. Nel piccolo bacino si nota la mancanza dell'utero, dell'ovaia e la perfetta ricostituzione del moncone uterino.

L'esame del sistema nervoso centrale dimostra modica iperemia delle pie meningi, quantità normali di liquor: sostanza grigia corticale e nuclei grigi della base presentano un colorito rosso grigiastro.

Diagnosi: Broncopolmonite bilaterale.

RICERCHE CHIMICHE.

Per quanto mi consta mancano speciali ricerche chimiche atte ad indagare, sul materiale umano, il problema della localizzazione del Veronal: evidentemente, come a proposito ricorda Coronedi nel suo recente libro: *Diagnosi e terapia clinica degli avvelenamenti*, la ragione di ciò sta nel fatto che l'avvelenamento da Veronal è piuttosto raramente mortale e anche se l'esito è infausto non è certo facile potersi procurare del materiale cadaverico da ricerca per le grandi contrarietà che s'incontrano ad ottenere la necroscopia. Poichè a me capitò la fortunata occasione di venire in possesso di siffatto materiale ne approfittai per le ricerche che passo ad esporre.

È noto che il Veronal appartiene ad un gruppo di farmaci (ipnotici e narcotici) i quali hanno per sfera di azione il sistema nervoso centrale, e perciò mi parve utile eseguire innanzi tutto sul cervello le mie indagini chimiche, con le quali mi proponevo di isolare e di identificare il sonnifero e possibilmente determinarne anche la quantità da questo stesso organo fissata.

Poi, data la funzione di organo protettivo. antitossico che il fegato esercita, fissando tante mai sostanze tossiche esogene (arsenico, piombo, antipirina, alcaloïdi) ed endogene, per eliminarle poi a poco a poco immodificate oppure svelenate (acido fenico) in seguito a trasformazioni chimiche — mi è parso opportuno di portare la mia attenzione anche su questo organo di cui infatti prelevai un pezzo per sottoporlo alle stesse operazioni chimiche del cervello.

Quantità uguali (gr. 640) di questi due organi furono sottoposti al metodo (1) di estrazione da me studiato ed applicato con successo in questo Istituto da vari anni e che è stato anche applicato nelle altre ricerche sperimentali di cui sarà reso conto in seguito.

Dal cervello ricavai gr. 0,683 di Veronal, mentre che dal fegato non ne vennero isolati che gr. 0,182.

Allo scopo di controllare questi resultati con indagini sperimentali quantitative eseguii una serie di avvelenamenti acuti in conigli di varia taglia ai quali — per mettermi nelle condizioni più vicine a quelle che si erano verificate nel caso da me illustrato — il narcotico veniva somministrato per via orale: gli animali si lasciavano a sè fino a che non erano venuti a morte: allora si sottoponevano alla necroscopia e si prelevavano i vari organi per le indagini chimiche.

---

(1) Vedi CORONEDI: *Diagnosi e terapia clinica degli avvelenamenti*. Barbèra, Firenze, 1925.

Da uno dei più grossi conigli (Kg. 3,500), uccisi in tal modo, furono estratti i singoli visceri che pesavano: cervello gr. 8; milza gr. 2; cistifellea gr. 2; reni gr. 23; fegato gr. 95.

Si fece l'estrazione del narcotico ed anche qui la quantità del Veronal fissata dal cervello fu di gran lunga superiore a quella ricavata dagli altri visceri.

Fabre e Fredet, in un pregevole lavoro uscito pochi giorni addietro, studiando, nel cane, la fissazione dei derivati barbiturici sul cervello, sangue (emazie e siero), grasso, muscoli striati, rene e fegato, ricavarono dai tre organi che vennero studiati anche da me, quantità di Veronal che, in valore relativo, molto si avvicinano alle mie. Nella seguente tabella sono riportati i valori (riferiti a 100 di tessuto) ottenuti da me nelle esperienze sul coniglio e sull'uomo e quelli ottenuti da Fabre.

Per ogni 100 gm. di organo	Milligrammi di Veronal fissato		
	ricerche di Fabre	ricerche di Mancini	
	cane	uomo	coniglio
Cervello	138	93	86
Fegato	4	3,8	7,7
Reni (1)	5		6

Questi reperti, ricavati dal materiale clinico e sperimentale, depongono palesemente per una spiccata elettività che il Veronal e, presumibilmente, tutti gli altri derivati dell'acido barbiturico hanno per il tessuto nervoso. A tale proposito sono in corso altre ricerche sperimentali, di cui sarà reso conto a suo tempo, concernenti il coefficiente di ripartizione dei barbituril-derivati nei vari tessuti e nei lipoidi.

CONSIDERAZIONI CRITICHE.

Siffatto neurotropismo di questo tipo di ipnotici a me pare che possa spiegare, in parte almeno, certe complicanze che molto spesso ci è dato di osservare nell'uomo in corso di avvelenamento da Veronal.

Nel nostro turno clinico tossicologico abbiamo frequentemente riscontrato in questi avvelenati, già in seconda o terza giornata di malattia, la esplosione di processi bronco-polmonari che sovente sono causa di morte. Tale constatazione è stata fatta anche da altri, ma sopratutto importante per il numero dei casi osservati è quella del Leck che nel Los-Angelos General Hospital in meno di due anni ha osservato ben 62 casi di avvelenamento da Veronal nella maggioranza dei quali è comparsa la complicanza bronco-polmonare.

Tale frequenza è troppo grande perchè non sia legittimo pensare che fra tale specie di avvelenamento e l'esplosione di questi processi morbosi non corra un intimo rapporto fra causa ed effetti. A me pare che si possa invocare la azione deprimente del Veronal su tutte le funzioni nervose superiori come la causa che, disturbando profondamente il trofismo di tutti i tessuti, fa sì che

(1) Nelle ricerche sperimentali sul coniglio andarono perdute, per un incidente, milza e cistifellea.

questi offrano una minore resistenza a stimoli in genere e agli agenti patogeni nella fattispecie: quegli stessi germi eventualmente presenti nell'albero respiratorio, che in condizioni ordinarie troverebbero nelle difese naturali organiche dell'individuo una barriera insormontabile per attecchire, prendono il sopravvento quando il parenchima polmonare si fa più vulnerabile per effetto della diminuita funzionalità del trofismo nervoso causata dai derivati dell'acido barbiturico.

Che tutto quanto vale a menomare in un modo qualsiasi quella forza misteriosa ma reale che si chiama resistenza dell'individuo contro le cause morbigene sia atto a preparare a queste le condizioni favorevoli per uno sviluppo rigoglioso è ormai arcinoto da molto tempo.

Platania asserisce che: «*la depressione del sistema nervoso prodotta dall'uso di dosi opportune di cloralio od alcool in animali (cane, colombo, rana) i quali godono, in condizioni normali, di una certa immunità per il carbonchio, rappresenta una condizione che li rende grandemente suscettibili*» e poi Coronedi, Giarrè e tanti altri con prove cliniche e sperimentali hanno dimostrato in modo inequivocabile l'esistenza di un nesso fra le affezioni bronco-polmonari di natura infettiva e certe lesioni del sistema nervoso.

Coronedi condusse insieme con Giarrè una serie accuratissima di esperienze molto belle su cani prima trattati con dosi tossiche ma non mortali di farmaci ad azione eminentemente neurotropa e precisamente di sali di atropina, cocaina, morfina; poi a questi animali si inoculava in trachea una cultura virulenta di diplococco lanceolato.

Dopo 40-50 ore tanto gli animali di controllo quanto quelli iniettati venivano uccisi e sottoposti a necroscopia: mentre negli animali atossicati i due autori trovarono *sempre* processi bronco-polmonari in atto, gli animali di controllo ne furono sempre immuni.

*
* *

Se fra le cause predisponenti all'attecchimento di infezioni bronco-polmonari in corso di avvelenamento da morfina e da cloralio si pensò legittimamente anche alla stasi polmonare provocata dall'influenza che questi veleni hanno sulla innervazione del centro respiratorio circolatorio e vasale, a questa meno che ad altre è da pensare in corso di avvelenamento da Veronal il quale o niente affatto od in misura minima compromette tali centri, come risulta dalle nostre e dalle altrui osservazioni cliniche.

A questo punto è utile ricordare che secondo la nostra esperienza clinica il Veronal è il meno tossico di tutti i prodotti di questo tipo, dei quali il Dyal, ad esempio, è veleno molto più frequentemente mortale che non il Veronal.

Queste osservazioni cliniche collimerebbero con quelle sperimentali fatte dal Wiki dell'Istituto di Terapia sperimentale di Ginevra il quale, in seguito ai resultati delle sue ricerche, ha potuto stabilire che la dose narcotica (sonno profondo con anestesia della cornea)

del 546 (1) deve essere portata a 166 % per diventare dose tossica
» Dyal » » 150 % » »
» Luminal » » 200 % » »
» Veronal » » 226 % » »

Da questa tabella risulta che, conforme alle mie osservazioni cliniche, la soglia tossica e la soglia narcotica distano fra loro nel Dyal molto meno di quello che non distino nel Veronal, il che spiega bene la maggiore tossicità del Dyal anche per dosi di poco superiori a quelle terapeutiche.

In conseguenza di tale scarsa azione che il Veronal esercita sull'apparato cardio-vascolare, il rinnovamento del liquido circolante nel distretto polmonare, che condiziona la potenza dello stato batterico e della fagocitosi rimane pressochè normale.

Perciò non a questo meccanismo a me pare che debba pensarsi per spiegare l'insorgenza di fatti bronco-polmonari, ma ad altri.

***

Già dagli studi del Baldi eseguiti nel Laboratorio di Luciani e da quelli di altri è risultato ormai innegabile la grandissima importanza della influenza trofica dei nervi per la conservazione della piena vitalità dei tessuti, il che non c'è alcuna ragione di non ammettere che valga anche per il parenchima polmonare che, in seguito all'avvelenamento da Veronal, verrebbe a perdere quella resistenza necessaria e sufficiente per opporsi all'attecchimento di germi i quali finirebbero così per aggredire ed invadere il nemico divenuto meno forte e meno agguerrito. E ad avvalorare questo mio modo di vedere calza opportunissimo il caso pubblicato nella *Riforma medica,* dal collega Niccolini di questo Istituto. Si trattava di una donna di circa 70 anni che avendo assunto tre grammi di Veronal, dopo appena sei giorni di letto presentò posteriormente delle abrasioni da falso decubito che si estesero presto a tutta la regione sacrale e alla regione trocanterica e simmetricamente ad ambedue gli arti inferiori; tali abrasioni perdurarono fino a che l'analisi sistematica delle orine depose per la presenza in circolo di Veronal; e cominciarono a sparire rapidamente soltanto allorchè nelle orine non si trovò più Veronal. Tale sincronismo fra comparsa e durata dei fatti distrofici cutanei (e la loro simmetricità, dato questo molto importante) e la presenza in circolo di Veronal non può essere assolutamente causale. Solamente con l'attenuarsi della quantità di Veronal nelle orine si ha il ritorno delle funzioni psichiche ed insieme i processi nutritivi riparatori della cute riprendono audacemente il loro ritmo e la *restitutio ad integrum* della paziente collima con l'assoluta scomparsa di Veronal dalla orina della malata.

Ora tutto questo depone ,per me, in modo molto significativo per una forte azione deprimente che il Veronal deve esercitare sulla funzione trofica del sistema nervoso centrale e la conseguente minorazione del tono vitale dei tessuti, nel caso del Niccolini ha dato luogo ai fatti distrofici cutanei, mentre in una forte maggioranza di casi compromette tanto gravemente la resistenza del pa-

(1) Allyl-isopropyl-malonyl-urea.

renchima polmonare che questo diventa facilmente preda dei germi che trovansi nell'albero respiratorio. (Vedi: Coronedi-Giarrè, Biondi-Borri).

ELIMINAZIONE DEL VERONAL.

Da numerosi casi passati sotto la nostra osservazione in questi anni mi pare opportuno di potere trarre anche qualche utile rilievo relativo alla eliminazione del Veronal nell'uomo.

La ricerca di questo prodotto nelle orine degli avvelenati accolti nel nostro turnò clinico-tossicologico viene eseguito su ogni singolo ammalato; ma non sempre fu possibile ripetere tale indagine, ogni giorno, per studiare la curva della eliminazione del Veronal attraverso il rene umano: però in quei casi nei quali ciò potè esser fatto ne risultò che questo ipnotico si trova presente nelle orine degli avvelenati per i primi quattro-cinque giorni dopo l'ingestione, ma già al sesto giorno la sua quantità si fa più tenue e scomparisce prima che maturi la prima decade dalla data dell'avvelenamento.

Tali risultati ricavati dalla clinica collimano esattamente con quelli ottenuti da Fabre e Fredet i quali, studiando la eliminazione sul cane, trovarono che già al terzo giorno la quantità di Veronal eliminato si aggirava intorno al 73 % della quantità ingerita e al quinto giorno tale percentuale era salita al 90. Di pari passo con la curva della eliminazione procede l'andamento clinico della malattia che, se non ha esito infausto nei primi due o tre giorni dalla ingestione del sonnifero, volge a lieto fine se si fa tanto di oltrepassare il quinto o sesto giorno.

Non venne mai ricercato il Veronal nelle feci, perchè già dalle ricerche di Von Mering e Fischer risultò che lo emuntorio intestinale non aveva affatto importanza per la eliminazione del Veronal.

*
* *

A proposito della diagnosi dell'avvelenamento da derivati dell'acido barbiturico ho poco da aggiungere a quanto scrissi nella mia nota precedente, in cui riferivo delle gravissime difficoltà che si incontrano nella diagnosi dell'avvelenamento da Veronal. E di tali difficoltà ne fa anche fede l'americano Cole che, in un caso di avvelenamento da Veronal, per la diagnosi differenziale, ebbe a porsi le seguenti possibilità:

emorragia cerebrale;
avvelenamento da morfina;
intossicazioni alcooliche;
encefalite;
avvelenamento da ossido di carbonio;
tumor cerebri;
uremia;
coma diabetico;
meningite luetica.

« *Naturalmente solo la scoperta della droga nell'orina o nel vomito rende* « *poss'bile la diagnosi definitiva* ».

Con questa sentenza salomonica il tossicologo americano chiude la sua nota (pubblicata nell'anno 1925), mentre il nostro direttore prof. Coronedi da otto anni, e dalla cattedra e nella pratica ospitaliera, va ripetendo che « *la* « *diagnosi clinica dell'avvelenamento per derivati dell'acido barbiturico è sem-* « *pre una diagnosi di probabilità, e solo la ricerca del narcotico nell'orina può* « *fare luce completa* ».

Le difficoltà diagnostiche sono grandi per la mutevolezza del quadro sintomatologico che molto sovente è anche influenzato dal substrato neuropatico dei pazienti dei quali il Leck, nella sua statistica, a cui ho già accennato, afferma che oltre il 50 per cento sono dei veri « *rifiuti della società* ».

Quanto alla cura occorre insistere nell'uso (per via ipodermica) di eccitanti dell'apparato respiratorio e circolatorio (stricnina, caffeina e canfora), di ipodermoclisi con liquidi fisiologici preferibilmente adrenalizzati: forse non sarà inopportuno tentare qualche salasso (che nessuno finora ha applicato) che dovrebbe certamente rendere utilissimi servigi se, come Fabre e Fredet affermano di aver trovato, il Veronal ha tanto maggiore affinità per i globuli rossi che non per il siero di sangue.

BIBLIOGRAFIA.

AIAZZI-MANCINI. Giornale di Clinica Medica, 1921; 1923.
ID. Rivista Critica di Clinica Medica, 1923.
BALDI. Lo Sperimentale, 1889.
COLE. Journal American Medical Association, vol. 80, 1923.
CORONEDI-GIARRÈ-BORRI-BIONDI. Lo Sperimentale, 1897.
CORONEDI e GIARRÈ. Il Morgagni, 1898.
FABRE e FREDET. Bulletin Soc. Chimie Biologique, 1925.
LEAK. Journal American Medical Association, vol. 86, 1925.
NICCOLINI. Riforma Medica, 1924.
PLATANIA. Giornale Internazionale delle Scienze Mediche, 1889.
WIKI. Archives Internationales Pharm. Thérapie, 1923.

IV.

ISTITUTO DI FISIOLOGIA UMANA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. SILVESTRO BAGLIONI

Ricerche di confronto fra alcune sostanze coagulanti, in vivo

pel dott. GUGLIELMO GALATÀ, aiuto volontario (1).

L'emostasi medicamentosa nelle sindromi emorragipare può essere ottenuta, com'è noto, attraverso due meccanismi diversi: quello agente sulla innervazione vasale con vaso-costrizione locale o con vaso-dilatazione generale e quello agente sul processo della coagulazione del plasma.

Il secondo meccanismo deve però considerarsi il più sicuro e di maggiore

(1) Nell'esecuzione dell'esperienze sono stato aiutato dai laureandi Luigi Castelli (1925) e Renato Magagnini (1926).

durata per lo scopo che si vuole ottenere, perchè il mezzo che agisce direttamente sul sangue accelerandone la velocità di coagulazione.

La coagulabilità del sangue non è, però, come potrebbe credersi, una proprietà facilmente modificabile, per cui, in ogni tempo, sono state proposte e sperimentate sostanze coagulanti diverse.

Scopo di queste ricerche è stato quello di confrontare le sostanze coagulanti in vivo oggi più in uso, in rapporto alla loro rapidità, intensità e durata di azione.

*
* *

Non è forse superfluo, prima di accennare alle varie sostanze che hanno la proprietà di accelerare il processo della coagulazione del plasma in vivo, di ricordare sommariamente le due teorie oggi dominanti per spiegarlo.

Il problema ha appassionato, com'è noto, numerosi biologi ed è tuttora laboriosamente studiato, tanto che la sua soluzione può essere ancora considerata come in periodo di sviluppo.

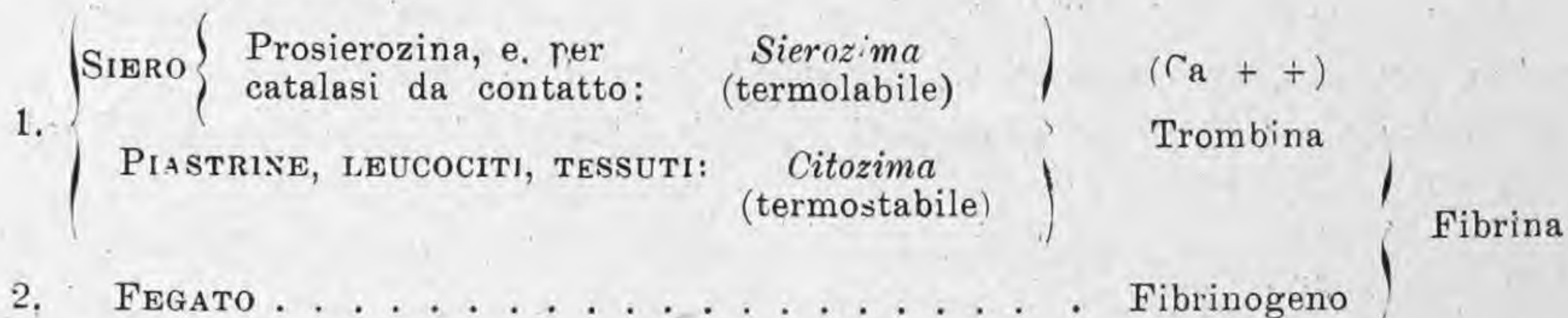
Schmidt, Brucke, Hammarsten, Arthus, poi Morawitz, Fuld e Spiro, Nolf, Bordet, hanno specialmente legato il loro nome allo studio del problema.

Senza indugiarsi sulle varie e interessanti fasi storiche ch'esso ha attraversato, può dirsi che per la sua soluzione sono attualmente in campo due interpretazioni seguenti: la prima, chimica, sviluppata sopratutto da Bordet e Delange, e la seconda, fisico-chimica, patrocinata specialmente da Morawitz e da Nolf.

Ambedue partono, com'è noto, da un punto comune e cioè che la coagulazione del sangue consista nella trasformazione del fibrinogeno solubile in fibrina insolubile, ma è nel meccanismo del processo che divergono.

La teoria chimica, che può considerarsi come un completamento di quella antica di Alessandro Schmidt, permette di riassumere il processo in questo modo: il fibrinogeno che fa parte del plasma sanguigno nella proporzione del 4 % e proviene, secondo le ricerche di Doyon e di Nolf, quasi totalmente dal fegato, si trasforma in fibrina per l'azione enzimatica di un fermento, la trombina, che non trovasi abitualmente nel plasma ma che si forma, a sua volta, per la combinazione di due altre sostanze: il citozima, termostabile, ch'è probabilmente un lipoide e trovasi nei leucociti e nelle piastrine nonchè in molti altri tessuti organici, e il sierozima, sostanza di composizione chimica e di origine ancora incerta, termolabile, ad azione enzimatica, che trovasi nel siero sanguigno sotto forma di pro-sierozima. Perchè, però, il sierozima si combini col citozma, e la trombina che ne risulta agisca sul fibrinogeno per trasformarlo in fibrina, occorre la presenza dei sali di calcio.

Per una più rapida comprensione del processo suddetto, tolgo dal Gratia lo schema seguente:

1.	SIERO: Prosierozina, e. per catalasi da contatto:	*Sierozima* (termolabile)	(Ca + +) Trombina	Fibrina
	PIASTRINE, LEUCOCITI, TESSUTI:	*Citozima* (termostabile)		
2.	FEGATO		Fibrinogeno	

La teoria fisico-chimica spiega il processo della coagulazione in modo diverso.

Parte dalla stessa premessa che ogni plasma contenga le quattro sostanze che partecipano al fenomeno e cioè: il fibrinogeno, il sierozima, il citozima, e i sali di calcio. Ma i tre colloidi si troverebbero fra loro in « equilibrio colloidale instabile », il quale è reso stabile nel sangue circolante per l'intervento di un'altra sostanza, *l'antitrombina epatica*. Cause diverse e sostanze diverse possono però annullare l'azione dell'antitrombina e far precipitare i tre colloidi (fibrinogeno, sierozima, citozima) sotto l'influenza del jone calcio, provocandone la flocculazione o la gelificazione.

La trombina, quindi, sarebbe per Nolf un prodotto della coagulazione e non la causa.

Da questo sommario cenno, qualunque delle due teorie sia la vera, risulta però egualmente che nel processo della coagulazione intervengono sempre le quattro sostanze suddette: fibrinogeno, sierozima, citozima, sali di calcio; fatto che bisogna tener presente per la ricerca di mezzi che accelerino la velocità della coagulazione del plasma o quando si vogliano ricercare le ragioni della stabilità fisica del plasma (emofilia).

Circa l'emofilia non è superfluo un breve cenno. Com'è noto, la sua patogenesi non è ancora ben chiara. Mentre, infatti, per spiegarla, gli autori sono d'accordo nell'ammettere che il fibrinogeno e il calcio vi siano contenuti in proporzioni normali e nello scartare l'ipotesi di un eccesso di antitrombina, non lo sono circa le altre sostanze che influiscono sulla coagulazione del plasma. Alcuni, infatti, (Sahli, Fonio) l'attribuiscono a insufficienza di citozima, altri (Herzfeld, Klinger) l'attribuiscono a insufficienza di sierozima, e altri, infine, attribuiscono la stabilità del plasma emofilico a sostanze stabilizzatrici che impedirebbero la trasformazione del prosierozima in sierozima (Gratia, Brissaud, Feissly). Secondo questi ultimi le dette sostanze antitrombinogeniche agirebbero specialmente nella fase iniziale della coagulazione, ritardando o impedendo la funzione sierozimica.

*
* *

Le sostanze comunemente adoperate per esercitare un'azione emostatica diretta sul sangue sono diverse e sono state scelte in base appunto alle conoscenze possedute sul processo della coagulazione.

Le più usate oggi sono:

Sostanze colloidi: gelatina; peptone; siero di cavallo; prodotti commerciali contenenti citozima (coaguleno, hémoplastine, ecc).

Sostanze cristalloidi: cloruro di calcio; citrato sodico.

1) *La gelatina* è tra le sostanze coagulanti di uso terapeutico più diffuso e relativamente più antico. Dastre e Floresco ne scoprirono per i primi nel 1896 l'azione coagulante, e Carnot la introdusse per primo in terapia. Sul suo meccanismo di azione sono state avanzate teorie diverse che possono essere riassunte in queste tre: azione fisica locale, per le sue caratteristiche

colloidali; azione angioneurotica vasodilatatrice e quindi ipotensiva; azione sul processo della gelificazione del plasma.

Cesana (1908) potette, però, dimostrare che le proprietà coagulanti della gelatina non dipendono dalla sua costituzione fisico-chimica e dalla sua proprietà di rapprendersi, perchè, adoperando la gelatina resa ingelificabile col portarla per alcuni minuti a 140° (gelatina β), la proprietà di accelerare la coagulazione del sangue si conserva immodificata sia in vitro che in vivo.

La prima teoria è quindi da scartare. Ugualmente è poco attendibile il meccanismo ipotensivo per la sproporzione esistente fra la lieve e non costante ipotensione ch'essa determina e gli effetti notevoli che si hanno sulla coagulabilità del plasma. Molto probabilmente, quindi, il potere coagulante della gelatina dev'essere messo in rapporto con l'azione distruttiva ch'essa esercita sulle piastrine (Cesana) o con lo squilibrio colloidale ch'essa determina nel plasma.

2) *Il peptone* Witte è, com'è noto, in determinate proporzioni, il più energico anticoagulante in vivo, e la sua azione si svolge per un meccanismo a lungo studiato ma non ancora del tutto chiarito.

Anch'esso provocherebbe un notevole disturbo nell'equilibrio dello stato colloidale del plasma ma in che cosa consista precisamente questo squilibrio ed in quale modo vi partecipi il fegato, ch'effettivamente vi partecipa, non è ancora chiaro. Comunque in determinate quantità (1 cc. della soluzione 10 % per Kg.) e in una prima fase, esso agisce per lungo tempo come un anticoagulante energico.

È merito del Fano di avere messo in rilievo la seconda fase, da lui chiamata positiva, dell'azione del peptone iniettato per via endovenosa, quella cioè in cui l'organismo reagisce alla sua azione anticoagulante probabilmente con la formazione di anticorpi. Questa reazione, come di abitudine accade per le reazioni di questo genere, è in eccesso, per cui, in questa seconda fase, il sangue acquista una velocità di coagulazione maggiore di quella iniziale.

La fase negativa viene però a mancare e si ha soltanto la fase positiva suddetta quando la quantità di peptone iniettato per via endovenosa è molto scarsa o, meglio ancora, quando l'iniezione si fa per via sottocutanea. È stato il Nolf a suggerire, nel 1908, l'uso delle iniezioni sottocutanee di peptone negli stati emorragipari, applicazione ch'egli stesso fece con buoni risultati nel 1916 in alcuni casi di emorragia intestinale da tifo, iniettando per pochi giorni 10 cc. della soluzione 5 % sottocute. Wallich e Lewy (1920) riuscirono egualmente ad arrestare una emorragia uterina, persistente da due mesi, mediante tre iniezioni di 20 cc. della soluzione 5 %.

Il metodo però ha avuto scarsa diffusione.

3) Anche pel *siero di cavallo*, più recentemente introdotto in terapia com'efficace coagulante, il meccanismo di azione non è chiaro e le ipotesi più svariate sono state avanzate per spiegarlo: disturbo dell'equilibrio colloidale del plasma, apporto di sierozima, liberazione di citozima a spese degli elementi figurati del plasma specie dei leucociti e delle piastrine, lieve costrizione, infine, dei vasi periferici.

Kugelmass (1922) ha potuto concludere, in un suo lavoro, che dei tre costituenti della trombina, è il sierozima quello ch'esercita l'influenza principale nell'andamento della coagulazione, e questo spiegherebbe forse la notevole efficacia del siero di cavallo come sostanza coagulante.

4) Per il *coaguleno* e gli altri prodotti commerciali del genere (Hémoplastine di Parke e Dawis, Thrombosine di Klinger) l'azione coagulante sarebbe prevalentemente provocata dall'apporto di citozima in grande quantità estratto dalle piastrine o dai tessuti.

5) Il *cloruro di calcio,* e i sali solubili di calcio in genere, sono stati scelti egualmente in base al principio generico che l'aumento di uno dei fattori necessari al processo di coagulazione debba aumentarne la velocità.

6) Circa l'azione coagulante in vivo del *citrato sodico,* azione in contrasto con quella anticoagulante in vitro, e trovata soltanto recentemente da due autori americani (Neuhof e Hirschfeld, 1922), meno ancora chiaro è il suo meccanismo di azione. Qualche autore parla di calcemia reattiva, e quindi in eccesso. Recentemente Renaud e Juge (1924), dopo averne confermati i buoni risultati terapeutici in profuse emorragie di cancerosi e di tubercolosi (14 casi su 17), hanno creduto di poter concludere, in seguito a risultati sperimentali, che l'azione coagulante del citrato sodico in vivo debba essere messa in rapporto con gli evidenti fenomeni vasomotori che si accompagnano all'intensa sindrome di shock che abitualmente segue all'iniezione.

Tecnica

Poichè lo scopo della ricerca fatta è stato quello di poter concludere, attraverso un accurato confronto tra le più comuni sostanze coagulanti oggi in uso, su quella ad azione più precoce più intensa e più duratura, era necessario, anzitutto, perchè il confronto avesse valore, disporre di un metodo e di un apparecchio il più possibile esatti per la misura della velocità di coagulazione.

« Un metodo che dia garanzia di risultati precisi deve:

1) essere fondato su indicazioni soltanto obbiettive;

2) poter evitare i molti fattori estranei che facilmente influiscono sul complesso e delicatissimo processo della coagulazione del plasma;

3) permettere di accertare il momento iniziale della coagulazione.

La necessità del primo requisito non ha bisogno di essere commentata.

Circa il secondo, occorre evitare sopratutto le seguenti frequenti cause di errore:

a) che il sangue prelevato venga comunque in contatto con lesioni di continuo sia vasali che dei tessuti;

b) che prenda largo contatto con l'aria;

c) che subisca spostamenti o molteplicità di contatti;

d) che intervengano altri fattori (temperatura, viscosità, tensione superficiale, ecc.) ad alterare il risultato.

Com'è stato già accennato, molti tessuti (linfoglandole, muscoli, connettivo) contengono citozima in quantità notevolmente superiore a quella conte-

nuta nei leucociti stessi e nelle piastrine ed è egualmente dimostrato che maggiore è la quantità di citozima che viene in contatto con il sangue e più rapidamente esso darà luogo, insieme col sierozima e in presenza dei sali di calcio, alla formazione di trombina. Lo sanno praticamente i chirurgi quando arrestano emorragie, anche talvolta di grosse vene, con l'applicare sulla lesione vasale un frustolo di connettivo o di muscolo, senza dire ch'è pratica corrente, ed è anche un istinto degli animali, maltrattare i tessuti sanguinanti per ottenere l'emostasi.

Perciò i prelevamenti fatti a mezzo di punture della pelle sono causa di errore.

Altre frequenti cause di errore sono: l'ampio contatto con l'aria, per l'azione notevolmente coagulante che ha l'ossigeno sul sangue, gli spostamenti o la molteplicità di contatti che si fanno subire al sangue, perchè maggiore è il numero e la estensione dei contatti extravasali che il sangue subisce e più facilmente esso coagula per la più rapida alterazione che subiscono i leucociti e le piastrine e la conseguente più facile messa in libertà di citozima; le differenze di temperatura, perchè il freddo ritarda e il caldo accelera la coagulazione: le differenze di viscosità fra sangue e sangue pei metodi basati sullo scorrimento o sul gocciolamento, ecc.

Il terzo requisito che deve ritenersi necessario è poter cogliere il momento iniziale della coagulazione. L'inizio della coagulazione è, infatti, l'unico momento di questo processo che possa essere raccolto con sufficiente esattezza; e volerne perciò giudicare il completamento dall'aspetto esterno o interno del coagulo, da fenomeni di adesione o dai varii mezzi indiretti escogitati a questo scopo, sarebbe affidarsi a indicazioni molto sommarie.

L'accertamento esatto potrebb'essere chimico, ma non esiste finora la possibilità di una ricerca quantitativa che permetta di segnalare, durante lo svolgersi del processo di coagulazione, la graduale o totale scomparsa del fibrinogeno ovvero il momento terminale del formarsi della fibrina.

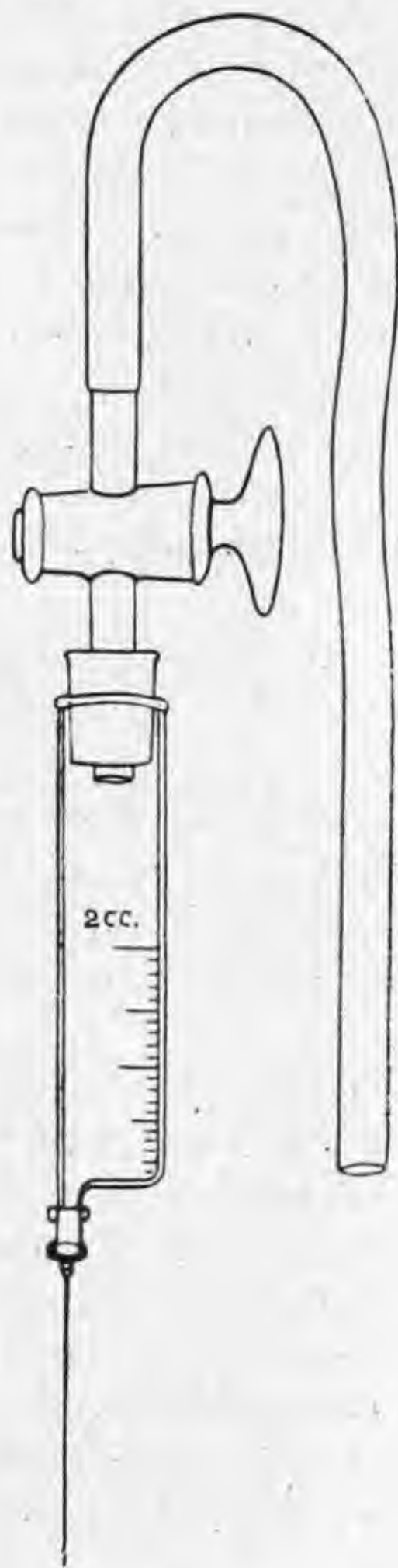
I metodi finora escogitati in fisiologia e in clinica per accertare il tempo di coagulazione del sangue sono moltissimi perchè il problema non è di facile soluzione come sembrerebbe. E una dimostrazione che non lo sia può essere anche data dal fatto che i tempi trovati dai numerosi autori per l'uomo normale, indipendentemente anche dal fattore temperatura, non sono concordanti: si va dai 2'15'' ai 20'.

La ragione dell'incessante fiorire dei metodi e delle ampie oscillazioni dei risultati non è però soltanto inerente alla reale difficoltà di risolvere un problema apparentemente così semplice, quanto allo scarso conto che si fa dai varii autori delle precauzioni necessarie per eliminare le cause di errore.

Nella maggior parte di questi metodi, infatti, i risultati si deducono da indicazioni subbiettive; in gran parte, il sangue viene prelevato attraverso punture della pelle; in molti altri, non si evita che i fattori viscosità o tensione superficiale contribuiscono ad alterare il risultato: in molti altri non si tien conto dell'enorme importanza che ha il rapporto fra volume del cam-

pione ed estensione della superficie di contatto con l'apparecchio, e si adoperano tubicini di prelevamento più o meno capillari; ed in altri, infine, si ricorre ad artificii e dispositivi in vario e talvolta bizzarro modo complicati, che rendono ancora più suscettibile di errore il già delicato problema» (1).

Non passerò in rassegna tutti i metodi finora ideati sui quali può trovarsi breve cenno nella mia nota sull'argomento citata in calce. Dirò solo sommariamente del metodo e dell'apparecchio usati per queste ricerche, apparecchio che a me sembra eviti in gran parte le cause di errore anzidette.

L'apparecchio, come si rileva dallo schizzo annesso, è molto semplice. Esso consiste in una comune siringa di vetro da 2 cc. preferibilmente con beccuccio eccentrico (come quello usato per le iniezioni endovenose) al quale s'innesta a perfetta tenuta un comune ago n. 1, mentre all'altro estremo, dopo aver tolto lo stantuffo, s'innesta, per mezzo di un tappo di gomma forato, uno dei soliti rubinetti di vetro, che a sua volta si continua con un tubicino di gomma lungo 30-40 cm.

La tecnica è questa: assicurata l'assoluta nettezza dell'ago e della siringa, e riscaldata questa a temperatura animale, s'immerge l'ago in olio di vaselina sterile e *dopo aver soffiato via il superfluo* lo si infila nel lume di una vena resa turgida, tenendo il rubinetto aperto, e si aspirano per mezzo del tubo di gomma due cc. di sangue, segnando, al secondo, il momento in cui il sangue passa nella siringa. Si chiude il rubinetto, si estrae l'ago dalla vena, lo si toglie dalla siringa, si toglie il tubo di gomma, s'infila la siringa in un suo apposito manicotto di feltro preparato in precedenza e riscaldato a temperatura animale, e si affida la siringa così rivestita ad un morsetto, col beccuccio in giù, senza farle subire scosse. Queste piccole operazioni richiedono qualche minuto

(1) G. GALATÀ. *Di un nuovo coagulometro.* « Policlinico », Sez. prat., agosto 1923.

e possono essere fatte con comodo se non si tratti di sangue dotato di una estrema rapidità di coagulazione. Da questo momento o dopo qualche altro minuto, si fa fare, ogni 15'' e con una certa rapidità (1'') mezzo giro alla chiave del rubinetto. Si stabilirà così, per un momento, l'azione della pressione atmosferica nell'interno della siringa ed una piccola gocciolina apparirà sul beccuccio, gocciolina che sarà fatta assorbire da un fiocco di cotone idrofilo, inumidito con soluzione di citrato sodico.

I 15'', o un intervallo più lungo se si reputi che la coagulazione del sangue in esame debba essere molto tardiva, sono contati con approssimazione, mentalmente, e l'operazione sarà ripetuta fino a che, al girare della chiavetta, la gocciolina non appare più. Si segnerà questo tempo, e, riferendolo al primo tempo (comparsa del sangue nella siringa), si conoscerà il tempo impiegato dal plasma per iniziare la coagulazione.

I vantaggi che questo apparecchio offre sono i seguenti:

il risultato poggia su indicazioni esclusivamente obbiettive;

il sangue prelevato direttamente nel lume vasale non viene in contatto con lesioni di continuo sia vasali che dei tessuti e la lubrificazione dell'ago elimina anche quella infinitesima quantità di citozima che potrebbe eventualmente aderirvi mentre attraversa la pelle e la parete della vena;

il contatto dell'aria è ridotto a una superficie del tutto trascurabile in rapporto al quantitativo di sangue prelevato;

il sangue non subisce scosse o spostamenti e non prende altro contatto, oltre quello con l'apparecchio misuratore;

questo contatto è molto limitato in rapporto al volume di sangue prelevato;

la viscosità e la tensione superficiale non hanno modo d'influire sul risultato;

è possibile cogliere l'unico momento precisabile di questo processo, e cioè il momento iniziale, con lo scarto massimo d'errore, anche riducibile, di 15'';

l'apparecchio è molto semplice e può essere facilmente improvvisato dovunque.

Una dimostrazione indiretta della bontà del metodo è data anche dai tempi iniziali di coagulazione ottenuti, che sono tutti alti, con una media, su 24 esperimenti, di 30'.

Poichè ogni causa d'errore altera il tempo di coagulazione con l'abbreviarlo, la media ottenuta, notevolmente superiore alla media generalmente ammessa, che è di 15'-18' alla temperatura media di 25°, dev'essere interpretata come una prova dell'attendibilità dell'apparecchio e del metodo.

Nelle ricerche fatte il prelevamento del sangue è stato eseguito direttamente dalle giugulari esterne o dalle vene femorali dell'animale e prendendo tutte le precauzioni di dettaglio necessarie per evitare che cause perturbatrici diverse potessero influire sui risultati dell'esame che, come detto, è molto delicato, e bisogna o farlo con accuratezza ovvero rinunziarvi.

Il confronto fra le sei sostanze sottoposte a esperimento è stato fatto iniettando le dette sostanze sia per via endovenosa che per via sottocutanea.

Presa la V C del sangue dell'animale prima dell'iniezione, si sono presi ulteriori campioni ai seguenti intervalli: dopo 5', 30', 1^h, 6^h, 24^h, 2^g, 3^g, 4^g. In alcuni esperimenti il campione è stato anche prelevato 2 ore dopo.

Per ognuna delle 6 sostanze sono stati fatti 4 esperimenti: 2 per l'iniezione sottocutanea e 2 per l'iniezione endovenosa.

L'animale adoperato è stato il cane.

Risultati

Perchè i risultati ottenuti possano essere più facilmente confrontati fra loro li riunisco nella tabella a fianco riportata:

Sost. coagulante	N. esp.	Quantità per Kg. peso	Via d'introduzione	V C prima dell'iniezione	V C 5' dopo	V C 30' dopo	V C 1 ora dopo	V C 2 ore dopo	V C 6 ore dopo	V C 24 ore dopo	V C 2 giorni dopo	V C 3 giorni dopo	V C 4 giorni dopo	V C 10 gior. dopo
I	1	1 cc. sol 10%	sottocutanea	19'45''	15'	20'	20'30''	—	10'	10'	8'15''	7'	7'15''	11'45''
Gelatina	2	0.50 cc. sol. 10%	»	28'	27'	18'20''	17'	—	4'15''	8'15''	[illegible]'30''	8'	6'15''	13'
	3	1 cc. sol. 10%	endovenosa	41'30''	17'20''	12'10''	15'30''	12'30''	15'15''	17'	20'30''	—	19'20''	—
	4	0.50 cc. sol. 10%	»	[illegible]2'30''	10'30''	10'30''	10'15''	8'20''	11'20''	10'15''	8'15''	—	14'30''	—
II	5	1 cc. sol. 10%	sottocutanea	44'	43'	44'	22'45''	—	4'45''	40'15''	38'	38'	—	—
Peptone Witte	6	1 cc. sol. 5%	»	40'15''	41'	42'30''	37'	—	6'20''	28'	42'	39'15''	—	—
	7	0.50 cc. sol. 5%	endovenosa	19'30''	17'30''	13'	11'	11'30''	11'30''	13'15''	16'30''	—	18'30''	—
	8	0.25 cc. sol. 5%	»	23'	25'	19'30''	14'30''	10'45''	13'30''	—	18'	—	18'30''	—
III	9	1 cc.	sottocutanea	20'45''	22'	5'30''	7'	—	8'	8'20''	7'	17'	—	—
Siero di cavallo	10	0.25 cc.	»	36'15''	15'30''	16'15''	15'	—	7'15''	17'	40'20''	32'	—	—
	11	1 cc.	endovenosa	31'	28'15''	17'	8'30''	—	8'45''	9'20''	12'	26'45''	—	—
	12	0.25 cc.	»	26'	23'	15'45''	7'	—	6'	12'	10'15''	15'	20'15''	—
IV	13	1 cc.	sottocutanea	29'	27'	15'	4'	—	7'	7'15''	9'	10'	17'45''	—
Coaguleno	14	0.25 cc.	»	19'15''	17'15''	20'	13'15''	—	8'30''	18'	22'	20'15''	—	—
	15	1 cc.	endovenosa	38'45''	28'	13'15''	9'15''	—	4'	8'30''	8'	16'	24'30''	—
	16	0.25 cc.	»	33'	26'	25'45''	14'	—	8'30''	10'15''	17'30''	24'	27'30''	—
V	17	1 cc. sol. 5%	sottocutanea	24'	25'	22'45''	20'15''	—	14'45''	12'	19'	23'30''	—	—
Clorur. di calcio	18	0.25 cc. sol. 5%	»	36'30''	34'	31'	33'45''	—	27'	20'20''	28'	29'	—	—
	19	1 cc. sol. 5%	endovenosa	31'	24'30''	19'10''	16'20''	17'	15'15''	18'15''	16'15''	—	18'20''	—
	20	0.25 cc. sol. 5%	»	32'30''	32'	33'15''	2	25'30''	21'15''	17'45''	19'	—	18'15''	—
VI	21	1 cc. sol. 5%	sottocutanea	22'	18'	14'	14'15''	—	12'	15'	20'	22'	—	—
Citrato di sodio	22	0.50 cc. sol. 5%	»	38'	31'	27'	26'15''	—	21'45''	20'	28'15''	31'	—	—
	23	1 cc. sol. 5%	endovenosa	28'45''	24'	16'20''	15'	18'	15'30''	14'	21'30''	—	24'30''	21'
	24	0.50 cc. sol. 5%	»	21'30''	20'30''	17'	11'	14'10''	10' 0''	13'30''	18'	—	19'45''	18'15

Riassumendo:

1. *La gelatina.* — a) *per via sottocutanea,* nella dose di 0.50 cc. per Kg. della soluzione al 10 %, non modifica la V C nella prima ora, fa iniziare l'aumento della V C circa un'ora dopo l'iniezione (da 28' a 17'), raggiungendosi un massimo di intensità (da 28' a 4') col campione di 6 ore dopo. Questo aumento si osserva quasi uniforme nei 4 giorni successivi ed è ancora notevole al decimo giorno.

Iniettata in dose doppia gli effetti sono stati alquanto minori.

b) *per via endovenosa* e nelle stesse dosi, è notevolmente aumentata la V C fin dai primi 5' dall'iniezione, aumento che si è rivelato pressochè stazionario fino al campione prelevato quattro giorni dopo.

In confronto della via sottocutanea, la via endovenosa permetterebbe quindi di ottenere un'azione più rapida, ma meno intensa, senza determinare notevoli differenze sulla durata.

2. *Il peptone.* — a) *per via sottocutanea,* nella dose di 1 cc. al 5 % per Kg., non ha modificato nè in senso positivo nè in senso negativo la V C nella prima ora. Ha fatto notare un aumento della V C nel campione di un'ora dopo l'iniezione (da 40' 15'' a 6' 30''). Questo aumento è però di breve durata, perchè già nelle 48 ore V C è pressochè ritornata come all'inizio.

Raddoppiando la dose di peptone (1 cc. al 10 % per Kg.) il risultato è stato pressochè lo stesso per durata ma di ancora maggiore intensità (da 44' a 4' 45'': campione della sesta ora).

b) *per via endovenosa,* nella dose di 0.25 cc. al 5 % per Kg., ha fatto notare un lieve aumento della V C già fin dalla prima mezz'ora, aumento che si è andato intensificando di poco nelle ore successive (da 23' a 10' 45'') per diminuire già nelle 48 ore.

In confronto della via sottocutanea, quella endovenosa si è dimostrata più rapida, ma meno intensa, senza determinare notevoli differenze nei rapporti della durata.

3. *Il siero di cavallo.* — a) *per via sottocutanea,* nella dose di 1 cc. per Kg., ha provocato un aumento della V C più precoce, e cioè fin dalla prima mezz'ora, raggiungendo anche, nello stesso tempo, il suo massimo (da 20' a 5'). Questo notevole aumento della V C si conserva pressochè uniforme per due giorni, diminuendo fin quasi al normale al terzo giorno (da 20' a 17').

Iniettato in dose minore ha dato effetti meno duraturi.

b) *per via endovenosa,* nelle stesse dosi, l'azione coagulante non è stata più precoce ed è stata pressochè della stessa intensità e della stessa durata.

4. *Il coaguleno (Cyba).* — a) *per via sottocutanea,* nella dose di 1 cc. per Kg., ha provocato un aumento della V C fin da mezz'ora dopo l'iniezione (da 29' a 15') raggiungendosi un massimo notevole di intensità (da 29' a 4') circa un'ora dopo.

Questo aumento si è conservato pressochè uniforme nel giorno successivo per diminuire, ma di poco, verso il terzo giorno (da 29' a 10').

Iniettato in dose minore (0,25 cc. per Kg.) gli effetti sono stati minori per precocità di azione, intensità e durata.

b) *per via endovenosa,* iniettato nella dose di 1 cc. per Kg., l'aumento della V C è stato ancora più precoce (5 minuti dopo) raggiungendosi un massimo notevole di intensità (da 38' a 4') sei ore dopo. Questo aumento si è conservato ancora notevole nei primi due giorni (da 38' a 8') per diminuire nel terzo giorno (da 38' a 16').

Iniettato in dose minore (0.25 cc. per Kg.) gli effetti sono stati notevolmente minori.

In confronto della via sottocutanea, quella endovenosa ha fatto ottenere una V C più rapida ma pressochè eguale per intensità e durata.

5. *Il cloruro di calcio.* — a) *per via sottocutanea* in dose di 1 cc. per Kg. della sol. 5 % ha provocato un debole aumento della V C e soltanto col campione prelevato 6 ore dopo (da 24' a 14'). Questo debole aumento si è conservato pressochè costante il giorno successivo (da 24' a 12') ma è già quasi scomparso nel secondo giorno (da 24' a 19').

In dose minore (0.25 cc. per Kg.) il risultato è stato pressochè lo stesso. Causa di questo scarsissimo effetto è probabilmente anche la notevole irritazione locale (edema del cellulare) provocata dal sale.

b) *per via endovenosa,* iniettato nella dose di 1 cc. della soluzione 5 % per Kg., i risultati sono stati alquanto migliori ma sempre scarsi.

Un aumento iniziale della V C si è notato già col campione prelevato mezz'ora dopo, ma l'aumento, che ha raggiunto il suo massimo nel campione di 6 ore dopo, è stato sempre molto mediocre (da 31' a 15' 15''). Questo effetto, sebbene scarso, è stato duraturo.

Iniettato in dose metà (0.5 cc. soluzione 5 % per Kg.) i risultati sono stati anche minori.

6. *Il citrato di sodio.* — a) *per via sottocutanea,* iniettato nella dose di 1 cc. della soluzione 10 % per Kg., ha provocato un debole aumento della V C già dopo mezz'ora dall'iniezione (da 22' a 15'), aumento che non è andato però intensificandosi nelle ore successive e si è pressochè conservato il giorno dopo (da 22' a 15'), ma era già scomparso al 2° giorno (da 22' a 20').

Iniettato in dose metà (0.5 cc. soluzione 5 % per Kg.) i risultati sono stati pressochè gli stessi per rapidità di azione intensità e durata.

b) *per via endovenosa,* si sono avuti pressochè gli stessi risultati, vale a dire un aumento apprezzabile della V C si è iniziato dopo mezz'ora raggiungendo dopo le 6 ore un massimo di appena il doppio (da 28' 45'' a 14' e da 21' 30'' a 13') con ritorno al tempo iniziale nel quarto giorno.

Conclusioni

1. Il coagulometro adoperato riesce ad evitare in gran parte le facili cause di errore di questo genere di apparecchi.

2. Il confronto fatto in vivo, nel cane, fra le sei sostanze coagulanti seguenti: *gelatina, peptone, siero di cavallo, coaguleno, cloruro di calcio, citrato sodico,* nelle dosi innanzi riportate permette di concludere che:

a) l'inizio dell'aumento della V C si è avuto già nella prima mezz'ora

dall'iniezione: per il siero di cavallo, il coaguleno e il citrato sodico iniettati sottocute o nelle vene; e nei 5' per la gelatina iniettata per via endovenosa. Meno precoce (circa un'ora dopo l'iniezione) è stata l'azione del peptone, della gelatina per via sottocutanea e del cloruro di calcio.

b) l'intensità dell'effetto è stato pressochè uguale per la gelatina, il peptone, il siero di cavallo, il coaguleno (Cyba), e cioè V C è diventata da 7 a 10 volte maggiore di quella preesistente.

È stata notevolmente minore invece, nelle dosi impiegate, per il cloruro di calcio e il citrato di sodio, e cioè V C è stata solo 2 volte maggiore.

Il tempo minimo di coagulazione raggiuntosi è stato pressochè identico (e cioè ridotto dalla media di 30' a soli 4'-5') per i quattro colloidi sperimentati; è stato minore per il cloruro di calcio e il citrato di sodio (V C = 12'-14').

Il detto tempo minimo si è raggiunto nelle prime sei ore per tutte le sostanze sperimentate.

c) L'effetto si è conservato pressochè della massima intensità raggiunta: per poche ore col peptone, per circa due giorni per il siero di cavallo e il coaguleno, oltre il quarto giorno con la gelatina. In seguito è cominciato a diminuire.

Lo scarso effetto ottenutosi col cloruro di calcio e il citrato di sodio si è prolungato per circa due giorni.

Le conclusioni d'importanza terapeutica cui si può giungere da questi risultati sono che:

a) una netta differenza d'intensità di azione coagulante esiste fra le sostanze colloidi e le sostanze cristalloidi sperimentate, nel senso che le prime sono notevolmente più afficaci per rapidità intensità e durata;

b) fra dette sostanze colloidi l'iniezione per via sottocutanea è da preferire a quella per via endovenosa perchè, mentre l'iniezione endovenosa aumenterebbe l'intensità degli eventuali *shocks* proteinici, non migliora invece i risultati in rapporto alla rapidità intensità e durata di azione coagulante, e talvolta, anzi, li diminuisce. Un'eccezione è data dalla gelatina che per iniezione endovenosa dà effetti più rapidi;

c) la gelatina ha la stessa intensità di effetto che il peptone, il siero di cavallo e il coaguleno (Cyba), ma ha un'*azione notevolmente più duratura*, sebbene alquanto meno precoce;

d) il siero di cavallo ed il coaguleno (Cyba) hanno un'azione quasi del tutto simile per rapidità intensità e durata;

e) il peptone non vale terapeuticamente le altre tre sostanze colloidi, per la breve durata della sua azione.

Roma, 1926 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. Ascoli, dir. e resp.

Anno XXXIII · Roma, 1° Dicembre 1926 Vol. XXXIII-M (fasc. 12-fine

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI PATOLOGIA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. A. BIGNAMI

Allattamento e ghiandole a secrezione interna.

Prof. C. VERDOZZI.

In alcune mie pubblicazioni (1) di parecchi anni or sono, io riferii i primi risultati di una serie di ricerche sulle modificazioni che presentano alcune ghiandole a secrezione interna durante l'allattamento ed esposi dettagliatamente quanto si verifica a carico delle capsule surrenali durante questo importante stato fisiologico. In una breve comunicazione alla Accademia dei Lincei del 15 giugno 1924, resi noti i risultati di uno studio successivo da me eseguito sulla milza, sulle ovaia, sulle tiroidi.

Delle variazioni istologiche della milza ho pubblicato un resoconto nell'*Arch. di farmac. sperim. e scienze affini* di quest'anno.

Mi propongo in questo lavoro di rendere noto in dettaglio lo studio da me eseguito sulle modificazioni istologiche delle tiroidi e delle ovaia. Farò precedere due parole sulle modificazioni che si determinano a carico della milza e delle capsule surrenali.

(1) C. VERDOZZI. *Ghiandole a secrezione interna ed allattamento.* Archivio di Farmac. sperim. e scienze affini, 1914. — *Capsule surrenali ed allattamento.* Policlinico, Sez. medica, 1915.

I. — Milza.

La milza nelle cavie durante l'allattamento presenta una intensa ed evidente iperplasia dei cordoni della polpa: gli spazi vasali spesso sono appena riconoscibili, i cordoni si presentano costituiti in gran parte da numerosi elementi giovani mononucleati, da cellule del reticolo, da cellule linfocitoidi e da megacariociti. Numerose sono le cariocinesi negli stadî di piastra equatoriale e di diaster.

Nelle cavie di controllo invece (cavie alle quali in seguito al parto si è impedito l'allattamento) i cordoni della polpa sono assottigliati e formati da cellule fusate, da splenociti, da vari elementi linfoidi, da rarissimi megacariociti. Mancano completamente le cariocinesi. Gli spazi vasali sono molto ampii e contengono, oltre agli elementi del sangue, numerose cellule emosideriniche.

È evidente l'importanza del reperto sopradescritto; scarsissime infatti sono le nozioni che noi possediamo sulle modificazioni istologiche della milza nelle varie condizioni fisiologiche e ancora poco conosciute sono le funzioni certamente di grande importanza che tale organo ha per l'organismo animale.

A proposito delle recenti ricerche sulla azione che la milza presenta sul ricambio in genere e specie su quello degli Idr. di Ca. ricorderò come io fin dal 1916 in un mio lavoro (1) pubblicato sull' *Arch. di fisiologia* venni alla seguente conclusione:

« L'asportazione della milza determina nei cani evidenti disturbi della nutrizione e talora un notevole dimagramento (Richet). In seguito alla splenectomia si osserva negli animali uno straordinario accumulo di glicogene nel fegato (Verdozzi), è pienamente giustificata l'ipotesi che tali fenomeni siano l'esponente di un turbamento della funzione amilolitica del fegato e del ricambio degli Idr. di Ca. ».

Ebbene Richet (2) sette anni dopo (1923) è venuto a conclusioni analoghe: egli sottoponedo gli animali smilzati a pasti speciali ha osservato che la milza esercita una influenza notevole sulla assimilazione degli Idr. di Ca.

II. — Capsule surrenali.

Le capsule surrenali delle cavie presentano durante la gestazione una ipertrofia dovuta ad un aumento della sostanza corticale, specie della zona fascicolata e della zona reticolata con iperproduzione di grassi e di pigmenti. Ma tale ipertrofia non è costante per tutto il periodo della gestazione, manca in alcuni periodi, è invece presente in altri (a metà e a fine di gestazione).

---

(1) C. Verdozzi. *Le modificazioni anatomiche ed il contenuto in glicogeno del fegato nei cani operati di recente di splenectomia*. Archivio di Fisiologia, 1916.
(2) Acad. des Sciences de Paris, 1923.

Se in seguito al parto si impedisce l'allattamento le capsule surrenali tornano rapidamente alla norma, se al contrario si determina tale stato fisiologico si osserva un aumento di volume e di peso di questo organo. Anche questa ipertrofia si determina a spese della sostanza corticale in specie della zona fascicolata e reticolare con iperproduzione di sostanze grasse, di lipoidi e di pigmenti.

III. — Ovaio.

Ho esteso le ricerche a n. 20 cavie del peso vario di 550-650 gr., delle quali n. 14 furono sacrificate dopo stabiliti periodi di allattamento (15-20-25 giorni), n. 6, utilizzate come controlli, vennero sacrificate dopo un ugual periodo di tempo dal parto senza allattamento.

Tutti gli animali in esperimento furono tenuti isolati, sia durante la gravidanza, come dopo il parto; gli animali in allattamento furono sorvegliati, e fu sempre costatata fino al momento della morte la secrezione lattea.

Gli animali di controllo — subito dopo il parto — venivano privati dei figli.

Tutte le cavie furono sacrificate mediante colpo sul capo.

Tecnica istologica: fissazione di entrambe le ovaia in formalina al 10 %. Inclusione in paraffina. Colorazione delle sezioni con ematossilina-eosina.

Ho eseguito le mie ricerche con un metodo di colorazione semplice, qual'è quello della ematossilina-eosina, riservandomi di completare in seguito questo studio con altri metodi istologici.

A) *Cavie sacrificate dopo* 15 *giorni di allattamento e controlli corrispondenti.*

Lo studio delle modificazioni istologiche delle ovaia dopo 15 giorni di allattamento è stata eseguito su n. 4 cavie in esperimento e n. 2 cavie di controllo.

Corpi lutei. — Come si vede dai protocolli, in genere dopo 15 giorni di allattamento i corpi lutei sono piuttosto grossi, ben conservati (cavie N-O-M). Talora qualcuno dei corpi lutei presenta già segni di regressione (cavia M). Di rado i corpi lutei sono scomparsi (cavia H). Riguardo al grado maggiore o minore di regressione dei corpi lutei devesi notare che non sempre è facile stabilire se un corpo luteo in via di regressione appartiene all'ultima gravidanza o alla precedente; tanto più che se ad una gravidanza ne succede immediatamente un'altra, la regressione dei corpi lutei viene arrestata.

Dallo studio dei controlli n. 1 e n. 6 risulta come anche in questi in genere i corpi lutei dopo 15 giorni di puerperio siano ben conservati.

Concludendo: non risulta una differenza evidente tra il comportamento

dei corpi lutei delle cavie in allattamento e quelle delle cavie di controllo dopo 15 giorni dal parto.

Follicoli. — Differente è invece il comportamento dei follicoli nelle cavie in allattamento e nelle cavie di controllo; mentre i follicoli delle cavie in allattamento (cavie H-M-N-O) sono quasi sempre o atresici o, se grandi, con gravi alterazioni degenerative e infiltrazione leucocitaria, i follicoli delle cavie di controllo n. 1 e n. 6 in genere sono in evoluzione, alcuni grandi, spesso con cumulo proligero ed ovulo evidenti, di rado con alterazioni regressive o atresici.

B) *Cavie sacrificate dopo 20 giorni di allattamento e controlli corrispondenti.*

Lo studio delle modificazioni istologiche delle ovaia dopo 20 giorni di allattamento è stato eseguito su n. 5 cavie in esperimento e n. 2 cavie di controllo.

Corpi lutei. — Anche dopo 20 giorni i corpi lutei spesso sono ancora conservati; talora con qualche alterazione regressiva (cavie A-B-E-D-P).

I corpi lutei, delle cavie di controllo n. 2 e n. 4 si presentano ancora conservati, ma con segni di regressione più evidenti che nelle cavie in allattamento. Se si tiene presente però che, come vedremo in seguito, i corpi lutei delle cavie dopo 25 giorni di puerperio senza allattamento si presentano non di rado ancora molto bene conservati, dobbiamo interpretare il reperto precedente come un fatto occasionale e non legato alla mancanza dell'allattamento.

Follicoli. — I follicoli delle cavie dopo 20 giorni di allattamento si presentano quasi sempre piccoli, atresici o con infiltrazione leucocitaria (cavie A-D-B).

Talora i follicoli si presentano con un modico grado di sviluppo (cavia E); ma quasi mai si trovano follicoli in via di sviluppo molto avanzato e ben conservati.

Invece i follicoli delle cavie di controllo si presentano in genere più grossi, in evidente evoluzione, di rado con segni di regressione.

C) *Cavie sacrificate dopo 25 giorni di allattamento e controlli corrispondenti.*

Lo studio delle modificazioni istologiche delle ovaia dopo 25 giorni di allattamento è stato eseguito su n. 5 cavie in esperimento e n. 2 cavie di controllo.

Corpi lutei. — I corpi lutei delle cavie di questa serie in allattamento presentano più spesso segni di regressione; talora sono ancora ben conservati; non di rado anche nelle cavie di controllo 3 e 5 i corpi lutei si presentano ancora grossi e abbastanza conservati.

Follicoli. — Mentre i follicoli delle cavie in allattamento sono quasi sempre piccoli, o atresici, o con lesioni degenerative, quelli delle cavie di controllo sono quasi sempre più grossi, più numerosi, e spesso ben conservati.

*
* *

Da quanto ho riferito risulta che, mentre per i corpi lutei non si può accertare una differenza nel comportamento tra le cavie in allattamento e quelle di controllo, risulta invece una differenza evidente nel comportamento dei follicoli, i quali nelle cavie di controllo sono più numerosi, più grossi e in uno stadio di evoluzione più avanzata.

*
* *

È nozione comune che le donne durante l'allattamento spesso non presentano mestruazioni, nè vanno soggette a gravidanze. Per contro l'interruzione dell'allattamento è sufficiente a determinare il ritorno delle mestruazioni e talora in seguito al coito, l'insorgenza di una nuova gravidanza.

Dallo studio bibliografico da me eseguito non risulta che siano state fatte ricerche per stabilire il meccanismo di tale fenomeno. È ovvio pensare che l'assenza della mestruazione e della gravidanza in queste condizioni sia in rapporto con la mancanza di sviluppo dei follicoli; ma non si può nemmeno escludere che l'allattamento, invece di limitare o impedire lo sviluppo dei follicoli, intervenga con altri fattori o agendo sui follicoli già maturi, ovvero modificando le condizioni dell'utero. D'altra parte è noto come vari Autori ritengono che i corpi lutei tra le altre funzioni abbiano anche quella di limitare lo sviluppo dei follicoli.

È evidente l'interesse dei reperti ottenuti da questa serie di ricerche: da esse risulta infatti che in genere i follicoli delle cavie in allattamento si presentano piccoli, o atresici, o con gravi alterazioni degenerative (infiltrazione leucocitaria); il reperto di follicoli grossi o in evoluzione è raro.

D'altra parte è noto come anche nella donna talora si osservi, per fattori di cui ancora non possiamo renderci ragione, la mestruazione e la gravidanza durante l'allattamento. Ebbene: il reperto sopradescritto ci fa ritenere che la frequente assenza della mestruazione e della gravidanza durante l'allattamento sia legata ad una inibizione o limitazione dello sviluppo dei follicoli.

Lo studio da me eseguito tende a farci escludere che tale inibizione sia legata ad una maggiore persistenza dei corpi lutei durante l'allattamento, poichè non si nota una differenza notevole tra i corpi lutei delle cavie in allattamento e quelli delle cavie di controllo. Inoltre il reperto sopra descritto può infirmare, fino a dimostrazione avvenuta, l'opinione comune che anche in altre condizioni (gravidanza, periodo intermestruale) la limitazione o la inibizione dello sviluppo dei follicoli sia dipendente dalla presenza del corpo luteo.

Ed ora sorge spontanea un'altra questione: qual'è il meccanismo con cui lo stato di allattamento influenza lo sviluppo dei follicoli? Anche in questo caso devesi sospettare la mammella come l'organo che subisce le prime modificazioni dell'allattamento. Se dopo il parto si determina lo stato di allattamento le mammelle si mantengono turgide e la secrezione lattea diviene abbondante e continua; in caso contrario essa cessa bruscamente ed il tessuto mammario regredisce.

Il Brugnatelli ha trovato nel tessuto interstiziale mammario delle cellule ricche di lipoidi, già descritte in altri organi e specialmente nel testicolo e nell'ovaio; queste cellule costituiscono nel loro insieme le cosidette glandole interstiziali. A tale glandola interstiziale mammaria si attribuisce, in analogia a quanto si ammette per quella del testicolo e dell'ovaio, una funzione endocrina. È quindi probabile che una secrezione interna del tessuto ghiandolare mammario sia capace di influenzare lo sviluppo dei follicoli durante l'allattamento.

Concludendo in poche parole possono essere riassunti i risultati di queste mie ricerche:

1) Nelle cavie in allattamento dopo 15-20-25 giorni si nota in genere una limitazione o inibizione dello sviluppo dei follicoli, che non è dato di osservare nelle cavie di controllo. Non si nota invece una evidente differenza tra il comportamento dei corpi lutei delle cavie allattanti e quelli delle cavie di controllo.

2) È probabile che il meccanismo di un tale fenomeno sia legato ad una ghiandola interstiziale mammaria.

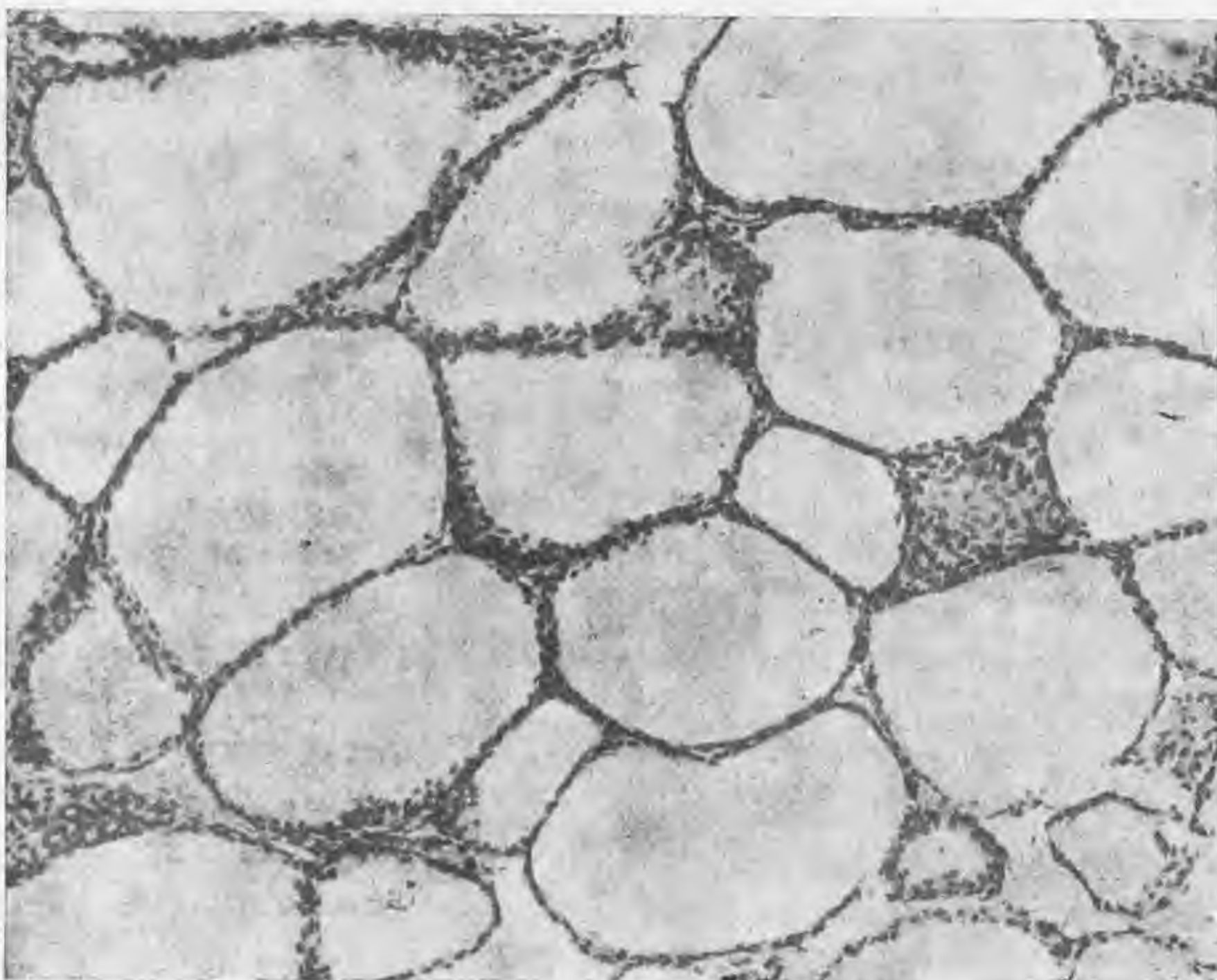
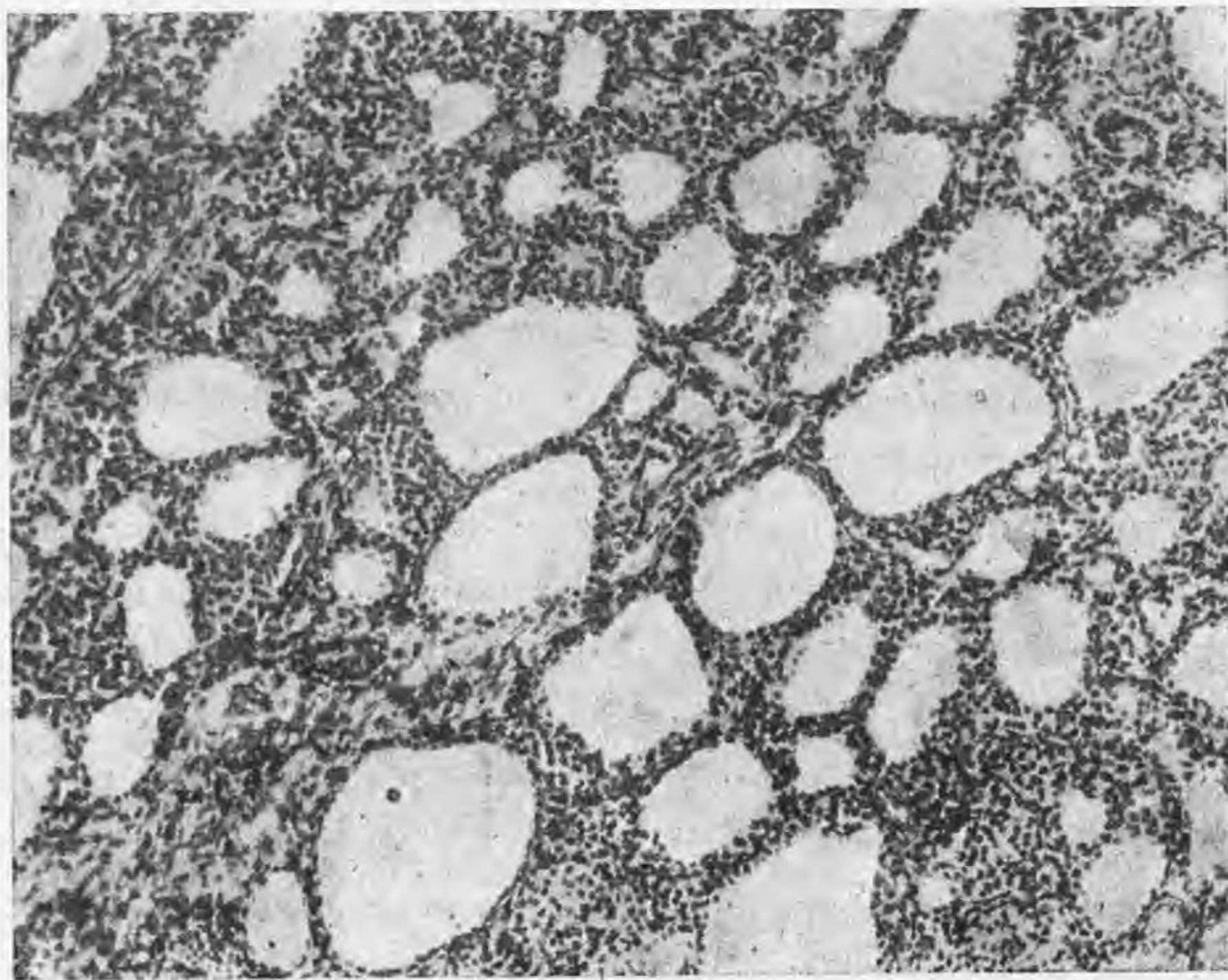
IV. — Tiroide.

Lo studio delle modificazioni istologiche della tiroide durante l'allattamento è stato da me eseguito su 12 cavie in esperimento e su 6 cavie di controllo.

A) *Cavie sacrificate dopo* 15 *giorni di allattamento e controlli corrispondenti* (v. tabella VII).

Come si vede dai protocolli dopo 15 giorni di allattamento i follicoli tiroidei sono più grossi e più numerosi, ripieni di sostanza colloide con i caratteri tintoriali della sostanza colloide normale; le cellule della parete sono appiattite e spesso quasi trasformate in cellule di aspetto endoteliale; le isole di cellule epiteliali interposte tra i follicoli, da interpretarsi con grande probabilità come sezioni tangenziali dei cul di sacco dei follicoli, sono meno numerose che nelle cavie di controllo, e questo, probabilmente, in rapporto al maggior volume dei follicoli stessi.

Tale reperto si presenta in massimo grado nelle cavie H-M-O.

Nelle cavie di controllo l'esame microscopico dimostra la presenza di follicoli più piccoli, meno numerosi, con pareti formate da un epitelio cubico

Tiroide di cavia in allattamento.
(Cavia M: dopo 15 giorni di allattamento).
(Koristka, obb. 4, ocul. 3, diam. 115).

Tiroide della cavia controllo.
(Dopo 15 giorni dal parto senza allattamento).
(Ingrand. come la fig. preced.).

piuttosto alto. Le isole di cellule epiteliali interposte ai follicoli sono molto più numerose e più grosse.

Le microfotografie allegate dimostrano in modo evidente tale reperto.

B) *Cavie sacrificate dopo 20 e 25 giorni di allattamento e controlli corrispondenti* (Tabelle VIII e IX).

Lo studio delle modificazioni istologiche della tiroide dopo 20 e 25 giorni di allattamento è stato eseguito su n. 8 cavie in esperimento e n. 4 cavie di controllo.

Dopo 20 e 25 giorni, le differenze di strutture delle tiroidi delle cavie in allattamento e delle cavie di controllo persistono ancora ma, come si vede dai protocolli, in modo molto meno evidente della serie precedente.

*
* *

Le mie ricerche mettono chiaramente in rilievo che nella ghiandola tiroide, durante l'allattamento, si determinano evidenti modificazioni istologiche: i follicoli sono numerosi e molto grossi, ripieni di sostanza colloide; l'epitelio è fortemente appiattito. Sono figure che da molti vengono interpretate come esponente di una glandola tiroide in notevole attività funzionale. L'iperplasia è evidente nelle cavie che allattano da 15 giorni, assai meno evidente in quelle che allattarono 20 o 25 giorni. Questo comportamento trova la sua spiegazione, secondo me, nel fatto che nelle cavie l'allattamento dura circa 30 giorni, ma i piccoli in realtà non allattano per tutto questo periodo di tempo; ma dal 15° giorno di allattamento cominciano a nutrirsi con un'alimentazione mista.

Almagià, con una serie di esperienze assai accurate, ha potuto osservare che dei piccoli cani ancora ad allattamento materno sopravvivevano, senza manifestazione di alcun fenomeno o quasi, alla totale tiro-paratiroidectomia fino a che essi prendevano il latte; ma tosto che l'allattamento veniva bruscamente interrotto i piccoli animali venivano in breve tempo a morire con una sindrome fenomenica caratteristica. Ha visto inoltre che asportando le tiroidi, avendo cura di lasciare in posto le paratiroidi, a cagne allattanti, i figli diventavano meno vispi, sonnolenti e diminuivano in peso dal giorno dell'operazione subìta dalla madre, malgrado questa avesse conservato il latte. Queste ricerche dimostrerebbero che le tiroidi negli animali giovanissimi non sono così attive come nell'adulto, e che a tale deficienza la madre ovvierebbe fornendo, mediante il latte, quei prodotti ormonici di cui ha bisogno il lattante per il suo sviluppo organico.

Ciò detto, viene il fatto di chiedersi quale è il meccanismo, per il quale la tiroide si presenta iperfunzionante durante l'allattamento. Trattando delle modificazioni che l'ovaio subisce in questo speciale stato fisiologico, ho fatto notare come variamente possa essere da noi immaginato il determinismo di tale modificazione. Credo si debba estendere alla tiroide quanto ho detto a proposito dell'organo anzidetto e che si debba ammettere come ipotesi più razionale che l'ipertrofia tiroidea durante l'allattamento sia in rapporto con una ghiandola interstiziale mammaria.

TABELLA I.

CAVIE SACRIFICATE DOPO 15 GIORNI DI ALLATTAMENTO.

Lettera di protocollo	Peso della cavia alla morte gr.	N. dei figli allattati	CARATTERI ISTOLOGICI DELLE OVAIA.
H	680	2	*Ovaio* 1): Presenza di numerosi follicoli, di cui alcuni atresici o con infiltrazione leucocitaria. Non corpi lutei. *Ovaio* 2): Tessuto interstiziale ricco in elementi cellulari; follicoli quasi tutti atresici, o con infiltrazione leucocitaria. Assenza di corpi lutei ben individualizzati.
M	565	2	*Ovaio* 1): Presenza di molti follicoli piuttosto piccoli, di cui alcuni atresici, altri con intensa infiltrazione leucocitaria. Presenza di due grossi corpi lutei nettamente circoscritti ben conservati, di cui uno con emorragie centrali. *Ovaio* 2): Tessuto interstiziale ricco in elementi cellulari; scarsi follicoli in via di sviluppo; presenza di due corpi lutei in regressione.
N	535	3	*Ovaio* 1): Scarso tessuto interstiziale. Presenza di numerosi follicoli in via di atresia. Tre corpi lutei piuttosto grossi nettamente circoscritti, ben conservati, di cui uno con emorragia centrale. *Ovaio* 2): Follicoli in gran parte atresici. Presenza di un solo rosso follicolo abbastanza sviluppato. Presenza di due corpi lutei molto grossi, molto ben conservati.
O	585	2	*Ovaio* 1): Presenza di un follicolo con infiltrazione leucocitaria. Presenza di un grosso corpo luteo ben circoscritto, molto ben conservato; residui di due antichi corpi lutei. *Ovaio* 2): Presenza di tre follicoli in via di atresia. Presenza di tre grossi corpi lutei molto ben conservati.

TABELLA II.

CAVIE SACRIFICATE DOPO 15 GIORNI DI PUERPERIO SENZA ALLATTAMENTO.

N. di protocollo	Peso della cavia alla morte gr.	N. dei nati	CARATTERI ISTOLOGICI DELLE OVAIA.
1	530	3	*Ovaio* 1): Presenza di follicoli molto grandi ben sviluppati, qualcuno atresico; tre corpi lutei ben circoscritti nettamente conservati. *Ovaio* 2): Presenza di numerosi follicoli grossi, ben sviluppati.
6	500	2	*Ovaio* 1): Molti follicoli in evoluzione, di cui alcuni molto grandi, con cumulo proligero ed ovulo evidenti. Presenza di tre grossi corpi lutei, nettamente circoscritti, ben conservati. *Ovaio* 2): Follicoli di varia grandezza, di cui qualcuno in via di maturazione. Corpo luteo di discreta grandezza, nettamente circoscritto, ben conservato.

TABELLA III.
CAVIE SACRIFICATE DOPO 20 GIORNI DI ALLATTAMENTO.

Lettera di protocollo	Peso della cavia alla morte gr.	N. dei figli allattati	CARATTERI ISTOLOGICI DELLE OVAIA.
A	545	2	*Ovaio* 1): Tessuto interstiziale ricco in elementi cellulari. Discreto numero di follicoli atresici. Assenza di corpi lutei in evoluzione. *Ovaio* 2): Tessuto interstiziale ricco di un elemento cellulare. Anche qui follicoli piccoli, atresici. Presenza di un grosso corpo luteo ben conservato.
B	585	2	*Ovaio* 1): Tessuto interstiziale molto ricco in elementi cellulari. Follicoli piccoli non in evoluzione. *Ovaio* 2): Tessuto interstiziale molto ricco in elementi cellulari; non follicoli o fori in evidente periodo di sviluppo. Grosso corpo luteo, ben conservato, nettamente circoscritto, con elementi cellulari nettamente localizzati.
E	605	2	*Ovaio* 1): Tessuto interstiziale molto ricco in elementi cellulari. Follicoli piuttosto piccoli, atresici, o con infiltrazione leucocitaria. Due corpi lutei piuttosto grossi, nettamente circoscritti, abbastanza conservati, uno dei quali presenta le cellule molto vacuolizzate; residui di tre corpi lutei antichi.
D	655	3	*Ovaio* 1): Follicoli numerosi di media grandezza. Presenza di un corpo luteo ben conservato. *Ovaio* 2): Numerosi follicoli, di cui alcuni atresici, altri con infiltrazione leucocitaria; presenza di un corpo luteo, piuttosto piccolo, ben consevato, nettamente circoscritto. Residui di antichi corpi lutei.
P	695	2	*Ovaio* 1): Scarso numero di follicoli, dei quali alcuni con infiltrazione leucocitaria, qualche altro ben sviluppato. Corpi lutei discretamente sviluppati. *Ovaio* 2): Follicoli in modico grado di sviluppo; presenza di tre corpi lutei ben conservati.

TABELLA IV.
CAVIE SACRIFICATE DOPO 20 GIORNI DI PUERPERIO SENZA ALLATTAMENTO.

N. di protocollo	Peso della cavia alla morte gr.	N. dei nati	CARATTERI ISTOLOGICI DELLE OVAIA.
2	645	4	*Ovaio* 1): Scarso tessuto interstiziale ricco in elementi cellulari. Presenza di numerosi e grossi follicoli, evidentemente in evoluzione. Presenza di un corpo luteo in avanzata regressione. *Ovaio* 2): Tessuto interstiziale ricco in elementi cellulari. Numerosi follicoli ben conservati, piuttosto grossi. Presenza di corpi lutei con segni di avanzata regressione.
4	540	3	*Ovaio* 1): Tessuto interstiziale ricco in elementi cellulari; scarsi follicoli in gran parte atresici; presenza di due grossi corpi lutei dei circoscritti, di cui uno con elementi cellulari molto vacuolizzati, l'altro con elementi cellulari, ben conservati, non vacuolizzati. *Ovaio* 2): Scarso tessuto interstiziale ricco di elementi cellulari. Follicoli non in evidente periodo di sviluppo. Numerosi corpi lutei, di cui tre residui di corpi antichi, altri due piuttosto grandi, nettamente circoscritti, con segni di regressione.

TABELLA V.

CAVIE SACRIFICATE DOPO 25 GIORNI DI ALLATTAMENTO.

Lettera di protocollo	Peso della cavia alla morte gr.	N. dei figli allattati	CARATTERI ISTOLOGICI DELLE OVAIA.
F	650	4	*Ovaio* 1): Follicoli molto piccoli atresici. Presenza di due piccolissimi corpi lutei in avanzata regressione. *Ovaio* 2): Presenza di follicoli piccoli in via di atresia. Presenza di due corpi lutei piuttosto piccoli, di cui uno in regressione piuttosto avanzata, l'altro di media grandezza nettamente circoscritto, ma intensamente vacuolizzato.
I	630	3	*Ovaio* 1): Tessuto interstiziale ricco di elementi cellulari. Scarsi follicoli atresici, numerosi corpi lutei piuttosto grossi in genere ben consrvati. *Ovaio* 2): Tessuto interstiziale ricco di elementi cellulari. Numorosi follicoli atresici. Corpo luteo piuttosto piccolo con elementi cellulari ben conservati.
L	635	1	*Ovaio* 1): Scarsissimi follicoli atresici. La superficie di sezione è occupata quasi completamente da corpi lutei, di cui uno è molto grosso, ben circoscritto, con elementi cellulari ben conservati; altri tre più piccoli ben circoscritti, di cui uno con elementi cellulari non vacuolizzati, altri due vacuolizzati.
R	395	2	*Ovaio* 1): Scarso tessuto interstiziale. Follicoli piuttosto grossi, di cui uno in evoluzione; gli altri con infiltrazione leucocitaria. Presenza di un grosso corpo luteo ben circoscritto nettamente conservato. Presenza di residui di antichi corpi lutei. *Ovaio* 2). Tessuto interstiziale ricco di elementi cellulari. Follicoli piccoli atresici, con infiltrazione leucocitale. Grosso corpo luteo, molto ben circoscritto, ben conservato.
8	590	2	*Ovaio* 1): Tessuto interstiziale ricco di elementi cellulari. Numerosi follicoli atresici, rari con infiltrazioni leucocitarie. Assenza di follicoli in via di sviluppo; presenza di tre corpi lutei in regressione avanzata. *Ovaio* 2): Presenza di numerosi follicoli atresici o con infiltrazione leucocitaria; rarissimi modicamente sviluppati. Assenza di corpi lutei.

TABELLA VI.

CAVIE SACRIFICATE DOPO 25 GIORNI DI PUERPERIO SENZA ALLATTAMENTO.

N. di protocollo	Peso della cavia alla morte gr.	N. dei nati	CARATTERI ISTOLOGICI DELLE OVAIA.
3	535	4	*Ovaio* 1): Tessuto interstiziale ricco di elementi cellulari. Rari follicoli piuttosto piccoli. Tre corpi lutei ben circoscritti, abbastanza conservati. *Ovaio* 2): Scarso tessuto interstiziale. Numerosi follicoli molto grossi; residui di corpi lutei in avanzata regressione.
5	580	3	*Ovaio* 1): Follicoli a vario grado di sviluppo, di cui alcuni molto grossi. Presenza di un corpo luteo molto grosso nettamente circoscritto, abbastanza conservato. *Ovaio* 2): Numerosi follicoli in condizioni varie: alcuni molto grossi ed in avanzato grado di sviluppo.

TABELLA VII.

CAVIE SACRIFICATE DOPO 15 GIORNI DI ALLATTAMENTO.

Lettera di protocollo	Peso della cavia alla morte gr.	N. dei figli allattati	CARATTERI ISTOLOGICI DELLE TIROIDI
H	680	2	Follicoli molto grossi. Epitelio piuttosto appiattito. Follicoli ripieni completamente di una sostanza colloide che presenta notevole affinità per l'eosina, presenza di alcune isole di cellule epiteliali non presentanti; struttura ghiandolare.
O	585	2	Follicoli in gran parte più piccoli che nella cavia precedente, di cui alcuni completamente occupati da sostanza colloide. Le isole di cellule epiteliali sono più numerose che nella cavia precedente.
N	535	3	Follicoli piuttosto grossi, di cui alcuni ripieni di sostanza colloide. Presenza di un discreto numero di isole di tessuto epiteliale senza struttura ghiandolare.
M	565	2	Follicoli molto grossi con epitelio molto appiattito occupati completamente da sostanza colloide, come quelli della cavia H. Scarse isole di cellule epiteliali.

CAVIE DI CONTROLLO (DOPO 15 GIORNI DAL PARTO SENZA ALLATTAMENTO).

N. di protocollo	Peso della cavia alla morte gr.	N. dei nati	CARATTERI ISTOLOGICI DELLE TIROIDI
1	530	3	Follicoli nell'unità di superficie evidentemente in minor numero che nelle cavie precedenti, specie delle cavie H. M. Cellule epiteliali in gran parte cubiche. Presenza di una quantità maggiore che nelle cavie precedenti di isole di cellule epiteliali, interfollicolari.
6	500	2	Follicoli piuttosto piccoli con modico contenuto di sostanza colloide. Epitelio cubico. Numerose isole di cellule epiteliali interstiziali.

TABELLA VIII.

CAVIE SACRIFICATE DOPO 20 GIORNI DI ALLATTAMENTO.

Lettera di protocollo	Peso della cavia alla morte gr.	N. dei figli allattati	CARATTERI ISTOLOGICI DELLE TIROIDI.
D	655	3	Follicoli di media grandezza; alcuni grandi, ripieni di sostanza colloide, con epitelio appiattito.
B	585	2	Follicoli di varia grandezza di cui alcuni grossi, con epitelio leggermente appiattito, con scarsa sostanza colloide. Isole epiteliali piuttosto abbondanti.
P	695	2	Follicoli di media grandezza, molto numerosi ripieni di sostanza colloide, con epitelio in gran parte appiattito, scarso sviluppo di isole epiteliali interstiziali.
A	545		Follicoli piuttosto grossi, di cui molti ripieni di sostanza colloide con epitelio follicolare appiattito. Epitelio interstiziale scarsamente sviluppato.

CAVIE DI CONTROLLO (DOPO 15 GIORNI DAL PARTO SENZA ALLATTAMENTO).

N. di protocollo	Peso della cavia alla morte gr.	N. dei nati	CARATTERI ISTOLOGICI DELLE TIROIDI.
2	645	4	Scarsi follicoli con scarsa sostanza colloide. Epitelio cubico, abbondantissime isole di cellule epiteliali senza struttura follicolare.
4	540	3	Follicoli piuttosto piccoli con cellule epiteliali cubiche; modica quantità di sostanza colloide; isole epiteliali molto numerose.

TABELLA IX.

CAVIE SACRIFICATE DOPO 25 GIORNI DI ALLATTAMENTO.

Lettera di protocollo	Peso della cavia alla morte gr.	N. dei figli allattati	CARATTERI ISTOLOGICI DELLE TIROIDI.
L	635	1	Follicoli di varia grandezza numerosi, in gran parte ripieni di sostanza colloide. Epitelio piuttosto appiattito; isole epiteliali scarse.
R	395	2	Follicoli in gran parte grossi con epitelio appiattito. Tessuto epiteliale discretamente sviluppato.
F	650	4	Presenza di follicoli di varia grandezza con epitelio cubico, ripieni di sostanza colloide; interposizione di numerose isole di cellule epiteliali.
8	590	2	Follicoli numerosi e molto grandi ripieni di sostanza colloide; epitelio appiattito; interposizione di modica quantità di cellule epiteliali.

CAVIE DI CONTROLLO (DOPO 15 GIORNI DAL PARTO SENZA ALLATTAMENTO).

N. di protocollo	Peso della cavia alla morte gr.	N. dei nati	CARATTERI ISTOLOGICI DELLE TIROIDI.
3	535		Scarsi follicoli di varia grandezza, con scarsa quantità di sostanza colloide. Epitelio cubico; tessuto epiteliale interstiziale abbondantissimo.
5	580	3	Follicoli in gran parte piccoli, con cellule pubiche; modica quantità di sostanza colloide. Numerosissime isole epiteliali nelle zone interfollicolari.

II.

Clinica medica generale della R. Università di Padova
diretta dal prof. L. Lucatello

Sull'ipertermia premestruale da distonia neuro-ghiandolare

per il dott. Guido Avezzù, assistente.

Le variazioni della temperatura corporea, dipendenti dai periodi critici della vita muliebre e specialmente dalla mestruazione, furono estesamente trattate nei soggetti patologici, con turbe organiche in atto dei vari organi o sistemi, e particolarmente in quelli affetti da tubercolosi dimostrabile o sospettabile.

Soltanto dopo che nella patologia trovarono il loro posto distinto, ormai vastissimo, le malattie delle ghiandole a secrezione interna e quelle legate a particolari condizioni del sistema neuro-vegetativo, e l'osservazione metodica e l'esperimento dimostrarono la possibilità di turbe della termogenesi in tale categoria di forme morbose, la mestruazione, o per meglio dire, il ciclo ovulare, incominciò ad essere considerato, indipendentemente da qualsiasi altro stato patologico, quale causa determinante delle variazioni termiche in eccesso. Si parlò così non di malattia, ma di variazioni individuali della temperatura, di particolari temperamenti (Besançon), regolati dalla fisiologica attività di determinate ghiandole endocrine, ciclicamente iperfunzionanti, o dal prevalere del sistema ortosimpatico su quello parasimpatico.

In ultima analisi ogni soggetto avrebbe la sua propria temperatura che può aggirarsi intorno a medie superiori od inferiori ai valori che fisiologicamente vengono ritenuti normali; tali deviazioni dipenderebbero da particolari condizioni umorali variabili da individuo ad individuo e, nello stesso soggetto, come nella donna, anche nel tempo, in quanto l'attività periodica dell'ovaia potrebbe influire, da sola, o per sinergie funzionali con altre ghiandole a secrezione interna, sulla termogenesi.

Escludendo così tutti i casi in cui l'ipertermia deve essere riferita a condizioni patologiche di qualche organo o sistema, il numero delle osservazioni cliniche riflettenti soggetti presentanti, durante il premestruo, una temperatura superiore alla norma, riesce molto limitato; si può dire anzi che la letteratura medica ce ne offre rarissimi esempi, non perchè questi siano effettivamente così poco numerosi, ma bensì perchè, il più delle volte, le ipertermie di tale natura passano inosservate allo stesso soggetto che le presenta il quale se ne accorge solo fortuitamente; perchè ancora questi stati al confine tra la salute e la malattia ben raramente sono reperibili, puri, nelle corsie d'ospedale.

Fu ventura per me dunque riscontrarne tre casi e poterli seguire per lungo periodo di tempo; ne escludo tuttavia uno fra essi perchè la presenza

di estesi vasellinomi delle coscie e delle braccia, da cui la paziente era affetta, può essere chiamato in causa nella genesi dell'ipertermia premestruale da me controllata per molti mesi. Restano così due sole osservazioni ma tali, per la sintomatologia clinica e per le risposte alle prove di funzionalità endocrina ed ai farmaci ad azione elettiva su uno dei due sistemi antagonisti della vita vegetativa, che l'errore diagnostico non è possibile, tanto più che la ipertermia premestruale pura ha caratteri propri che la distinguono dalle forme febbrili microbiche, caratteri che ho potuti fissare e su cui avrò campo di insistere nella trattazione dell'argomento.

*
* *

La temperatura normale. — Una numerosissima serie di ricerche verte su questo argomento; non tutte però concordano nel fissare i massimi ed i minimi che più si avvicinano a quella che è ritenuta la norma non solo, ma la discordanza è pure evidente nella valutazione delle oscillazioni normali subite dalla temperatura nel corso della giornata. Tali differenti valutazioni sono in parte dovute ai costumi variabili secondo i paesi, all'abitudine cioè che fa preferire una regione del corpo piuttosto che un'altra per la valutazione della temperatura; è noto che questa non è identica alla periferia e nelle cavità aperte e chiuse tanto che l'uso di metodi fisiologici, con che si possono fissare variazioni termiche fino di 1/5000 di grado, hanno permesso di valutare tali differenze locali: si va così da un minimo di 32.2 alla pianta del piede ad un massimo di 39.7 nelle vene sovraepatiche.

Si riesce quindi a spiegare in parte come le nozioni sulla temperatura fisiologica siano così poco precise e concordanti se sono state paragonate le medie ottenute, ad esempio, all'ascella, con quelle fornite dalla termometria orale, rettale o vaginale.

a) *Temperatura ascellare.* — Da noi è la più usata; è quella entrata nella pratica corrente non solo presso la popolazione ma anche nelle case di cura e nelle cliniche, escluse forse quelle pediatriche.

Quando si badi ad asciugare l'ascella sudorante, ed il bulbo del mercurio sia bene a contatto della cute, cessano le possibili cause d'errore; mi sembra non si possano fare altri appunti a questo metodo, usato del resto anche dal Sahli e dal Wunderlich nonostante le deficienze da questi AA. notate. Per Wunderlich appunto la temperatura ascellare oscilla tra 36.6 e 37.4, cifre certo superiori a quelle reali, che, se confermate da alcuni, furono da altri smentite e considerate troppo elevate. Marx anzi considera già il 37 come cifra oltrepassante la media normale e stabilisce come temperatura ascellare massima di un soggetto perfettamente sano il 36.7.

b) *Temperatura orale.* — Molti appunti si fanno a questo metodo che viene ritenuto di poca esattezza. Può essere utile anche questa ricerca, specie, quando, come nei nostri casi, si vuole avere un paragone fra la tempe-

ratura esterna e quella interna. È noto che la temperatura orale è sempre superiore di 0.2-0.3 gradi a quella ascellare; fanno eccezione solo alcuni casi in cui quest'ultima prevale sulla prima, eventualità dimostrata dal Lucatello in soggetti con turbe endocrine di tipo ipertiroideo.

c) *Temperatura rettale e vaginale.* — Sono poco usate, almeno in Italia, perchè le cause di errore non diminuiscono e crescono invece i disagi che tali metodi portano con loro, non ultimo il risveglio di quel senso di pudore che è più proprio della donna. Da ricerche tuttavia numerose e concordanti risulta che la temperatura presa al retto o in vagina è superiore a quella ascellare di mezzo grado circa.

Oscillazioni nictemerali della temperatura. — Le ricerche eseguite in proposito da fisiologi e clinici non concordano molto nei risultati, il che dipende in gran parte dalle diverse condizioni di metodo e d'ambiente in cui le osservazioni furono fatte. Così, ad esempio, mentre per Richet la differenza può raggiungere, nell'individuo in perfetto stato fisiologico, anche i due gradi, per Liebermaister tale differenza si limita a gradi 0.9, cifra che del resto è data come approssimativa anche da molti altri. Si conviene cioè di fissare attorno ad un grado la differenza massima nella curva nictemerale dell'uomo sano ed a 5-6 decimi di grado l'oscillazione minima, se si eccettua il bambino che nei primi giorni di vita può essere considerato quale monotermo.

Variazioni secondo il sesso. — Se dalla statistica di Roger si può arguire che nell'infanzia la temperatura dei bambini è di 1/10 di grado circa inferiore a quello che si riscontra nelle femmine della stessa età, non altrettanto si può affermare per gli adulti, in quanto le numerose ricerche in proposito escludono differenze della temperatura fra i due sessi.

Soltanto la ciclica maturazione ovulare, con i fenomeni notissimi da essa provocati, può influire sull'economia termica ed in alcuni casi può portare a squilibri dei centri destinati alla regolazione calorifica. Il fatto, più che dai fisiologi, fu constatato dai tisiologi ed è cognizione già antica che in numerose malattie, in primo luogo nella tubercolosi, si possono avere rialzi termici prima o durante il flusso mestruale. Così Daremberg (1880) segnala le manifestazioni tubercolari congestizie premestruali accompagnate da elevazione termica ed insieme con Chuquet mostra alcune curve con elevazione premestruale in donne affette da tubercolosi (1899). Nello stesso anno Turban ritiene come rivelatrice di una tubercolosi latente l'elevazione termica del periodo premestruale, ed infatti Jessen la riscontra nelle forme iniziali di tubercolosi; molti ricercatori insistono sulla sua frequenza e vi è taluno anzi che sostiene (Sabourin) che non vi è tubercolosi che non si accompagni ad elevazione termica premestruale. Pur non insistendo su affermazioni così categoriche alcuni AA. trovano il rialzo termico in questione in una percentuale di casi molto elevata: Krauss la nota nei 2/3 delle sue malate, Riebold 38 volte su 70 donne tubercolose osservate, Besançon 17 volte in 28 sue os

servazioni personali. Mosny, notando che il rialzo febbrile premestruale può mancare nella metà circa delle donne affette da tubercolosi, ritiene che la febbre sia dovuta alla suscettibilità particolare dell'individuo tubercoloso e che nel determinismo dell'ipertermia intervenga un fattore personale.

Bezançon, alcuni anni più tardi, ritorna sullo stesso concetto e, pensando ad una disfunzione ovarica nelle tubercolose, ritiene che il possibile stato di intossicazione premestruale possa dare la febbre perchè è proprio della bacillosi l'instabilità termica.

Il ricordo di queste ipertermie premestruali, se deve essere sempre presente al nostro spirito, in quanto ci può indirizzare verso una diagnosi precoce di tubercolosi larvata, non ci deve tuttavia ossessionare, che la diagnosi può essere molto più benigna quale conseguenza diretta di una forma di appendicite cronica, ad esempio, di una endometrite solitamente apiretica, di una enterocolite muco-membranosa, di una febbre reumatoide premestruale (Riebold) e perfino di un erpete volgare.

Eliminata la possibilità di una febbre imputabile ad una delle forme morbose ora ricordate e specialmente della bacillosi iniziale e latente, restano da prendere in considerazione altri fattori etiologici e precisamente la funzionalità secretiva di uno o più ghiandole endocrine e lo squilibrio fra i due sistemi antagonisti della vita vegetativa. Ciò è del resto quanto hanno fatto altri autori che occupandosi dello stesso argomento e riscontrando sintomi di ipersimpaticotomia e manifestazioni più o meno nette di aumentata funzionalità endocrina, specie tiroidea, parlano di febbre simpatica o di febbre legata ad ipertiroidismo; per non ricordare che i fatti più dimostrativi basta segnalare l'osservazione di Cawadias e quella di M.me Hovelacque, nelle quali, senza dubbio, è netta la sindrome simpatica associata a perturbamento della funzione tireo-ovarica.

A questo proposito è opportuno forse ricordare che esistono intime correlazioni fra ghiandole endocrine e tono dell'apparato nervoso vegetativo e che, d'altra parte, è indubbia l'influenza esercitata sulla regolazione termica da particolari condizioni, stabili o temporanee, del sistema neuro-ghiandolare.

In ultima analisi la termoregolazione può essere influenzata da una o più ghiandole sanguigne, sia direttamente, esaltando o deprimendo il metabolismo cellulare, sia indirettamente, influenzando l'attività del sistema nervoso vegetativo; nell'un caso e nell'altro di fronte ad uno squilibrio termico di cui si vuol ricercare la genesi, non bisogna dimenticare la ricerca, quanto più minuziosa possibile, di qualche turba nel funzionamento neuro ghiandolare.

È quanto ho fatto nei casi che riporto nei quali fu particolarmente indagata la funzionalità endocrina e furono ricercate le reazioni farmacodinamiche che ragguagliano sull'equilibrio più o meno stabile del sistema nervoso vegetativo.

Caso I. — Luigia R., anni 27, donna di casa. Nata da parto distocico (applicazione di forcipe per inerzia uterina da travaglio prolungato), fu allattata al seno materno ed allevata in famiglia; crebbe normalmente, mestruò per la prima volta a 13 anni; ebbe ricorsi mensili regolarissimi ogni 27 giorni, normali per durata ed intensità, accompagnati invece da cefalea intensa, prevalentemente nucale, da nausea, ripugnanza per il cibo, distensione dolorosa dei seni, senso di peso nel piccolo bacino. Tali turbe, precedenti di poche ore il flusso mestruale, degradano via via fino a scomparire del tutto l'ultimo giorno della mestruazione o il giorno successivo alla fine; attualmente si trova in ottavo mese di gravidanza che decorse con sintomi simpatici di media intensità soltanto nei primi tre mesi.

Anamnesi patologica. — In famiglia nessuna tara tubercolare; il padre ha sofferto di turbe nervose di natura pitiatica a tipo depressivo; la madre mestruata a 9 anni ha tuttora (47 anni) regole mensili copiosissime, accompagnate da dolori localizzati al bacino e da forti cefalee.

Il soggetto in istudio sofferse di pertosse, morbillo e varicella nella prima infanzia; godette poi sempre ottima salute se si esclude un attacco d'influenza nel 1920 da cui guarì completamente dopo 7 giorni di febbre.

Nel 1916 fortuitamente s'accorse di avere una temperatura ascellare di 37°.3, fatto che dette non poca preoccupazione ai familiari ed alla paziente stessa la quale a più riprese controllò la sua elevazione termica e constatò così delle oscillazioni fra 36.9 e 37.3-37.4 pur sentendosi in perfetta salute. Dai primi mesi del 1922 fu costantemente presa la temperatura mattina e sera, talvolta anche nel corso della giornata e della notte; si è visto così un particolare comportamento termometrico, in relazione coi mestrui, i cui caratteri possono essere così riassunti:

1) L'oscillazione nictemerale della temperatura è molto ridotta non oltrepassando mai i 5/10 di grado.

2) Esiste un periodo di tempo in cui si raggiunge la completa apiressia anche nelle ore vesperali; tale periodo apiretico ha inizio il giorno in cui si manifesta il flusso mestruale, raramente alcune ore prima di esso, e perdura per tutto il periodo dei mestrui e nei primi giorni che ad essi susseguono.

3) L'elevazione termica che s'inizia 10-15 giorni prima della mestruazione, risulta sia a carico della massima che della minima, con che si ha un tipo di ipertermia monotermica.

Esame obbiettivo. — Statura m. 1.66; peso oscillante fra 51 e 53 Kg. Soggetto con scarso pannicolo adiposo uniformemente distribuito, si presenta in istato di trofismo normale sia per quanto riguarda la cute che il tessuto muscolare. L'esame dell'apparato respiratorio, sia clinico che radiologico, dà reperto del tutto normale; nessuno, per quanto minimo, indizio di lesione localizzata all'albero polmonare ed alle pleure; radiologicamente non fatti di peribronchite, non velature di apici, non ingorgo ghiandolare degli ili; atti respiratori 16-18 in media al minuto; apnea volontaria per 47".

L'apparato circolatorio dà all'esame clinico reperti fisiologici sia per la sede del cuore che per la purezza e ritmicità dei toni; pressione al Pachon Mx. 125, Mn. 85.

La crasi sanguigna si mostra perfetta sia per quanto riguarda la serie rossa ed il tasso emoglobinico, sia per quanto riguarda la serie bianca e la relativa formula.

All'addome non si riscontrano fatti patologici di sorta: i visceri ipocondriaci sono in sede normale nè mai hanno dato sintomi di alterata funzione; il punto cistico non è dolente alla pressione. Non sono mai esistiti dolori gastrici; la digestione si compie normalmente; la pressione sulla regione ipogastrica non risveglia dolore; la funzionalità intestinale si comporta fisiologicamente; la regione appendicolare non si è mai mostrata dolente spontaneamente od alla pressione.

La diuresi è normale per quantità; l'esame delle urine, a peso specifico oscillante intorno alla media fisiologica, non ha mai svelato presenza di sostanze patologiche.

In conclusione quindi nessuna turba organica o funzionale, svelabile coi comuni mezzi di ricerca, a carico dei vari organi o sistemi.

Studiando ora la paziente dal punto di vista neuro-ghiandolare, si trovano invece alcune turbe imputabili a deviata funzione endocrina e ad esagerato tono del simpatico.

Prendiamo in considerazione così:

1) La *tiroide*: la ghiandola è leggermente ingrossata e alla palpazione si presenta simmetricamente aumentata. Quali sintomi di ipertiroidismo si notano: *a*) leggero grado di esoftalmia con presenza del solo sintomo di Moebius; le pupille rotonde, uguali, di media ampiezza, reagiscono normalmente alla luce ed all'accomodazione; i bulbi oculari sono lucidi, brillanti; esiste inoltre una pigmentazione scura delle palpebre (sintomo di Jellenick); *b*) al minimo sforzo o anche spontaneamente, il che avviene spesso quando la paziente è coricata, o infine in seguito ad emozioni, insorgono palpitazioni cardiache penose, accompagnate da tachicardia; questa è del resto la norma e spesso furono constatate 100-110 pulsazioni al minuto anche in perfetto riposo.

Manca uno dei sintomi capitali del morbo di Flajani-Basedow: il tremore; esistono invece altri sintomi che più o meno frequentemente sogliono accompagnare uno stato ipertiroideo e precisamente: fra le turbe sensitive la cefalea di cui si è accennato; fra quelle vasomotorie le vampate di calore al viso, specie nel periodo premestruale, l'ipersensibilità al freddo, manifestantesi con brividi al minimo sbalzo di temperatura e con sensazione di mani e piedi gelati; fra le turbe psichiche: emotività esagerata e modificazioni del carattere con periodi di tristezza spontanea alternati a gaiezza; si hanno inoltre crisi di poliuria improvvise e alternative di diminuzione ed esagerazione dell'appetito.

Questo per quanto riguarda la sintomatologia del nostro soggetto; usando le manovre cliniche che in tale categoria di malati sono state indicate per avvalorare la diagnosi e che godono di un certo favore perchè consacrate dai risultati ottenuti, si è potuto osservare:

1) Sintomo di Marañon (frizione sulla regione pretiroidea provocante eritema negli ipertiroidei): intensamente positivo specie nel periodo premestruale.

2) Prova di Brams (tolleranza pel chinino negli ipertiroidei). Somministrazione di gr. 2,60 al dì in quattro prese per la durata di 4 giorni.

Nessun fenomeno d'intolleranza pel farmaco.

3) Prova di Goetsch (iniezione sottocutanea di 1/2 mmgr. d'adrenalina).

Reazione leggermente positiva, più manifesta nel periodo premestruale (accelerazione del polso 18 palpitazioni, midriasi, abbassamento della Mn, Mx invariata o aumentata di 1/2 cm., glicosuria nel solo periodo premestruale).

4) Prova di Porak (iniezione intramuscolare di 1 cc. di ipofisina previa ingestione di gr. 150 di glucosio). Risposta dubbia in quanto si sono riscontrati fatti che stanno a testimoniare l'ipertonia parasimpatica e contemporaneamente simpatica (bradicardia 14-26, abbassamento della Mx 1-1 1/2, glicosuria 8 %, pallore della faccia).

5) Opodiagnosi (effetti del trattamento tiroideo).

Fu usato questo metodo solo nel periodo postmestruale, quando cioè i sintomi clinici e le altre prove ora ricordate facevano presumere una diminuzione dell'attività tiroidea. Uniformandoci al metodo preconizzato da Harrover, e cioè facendo assumere il preparato opoterapico per tre giorni consecutivi a dosi raddoppiate e notando di tre ore in tre ore le variazioni del polso, ho ottenuto un aumento delle pulsazioni il terzo giorno della prova e nei primi tre giorni susseguenti alla sua fine (12-20); per di più, fatto importan-

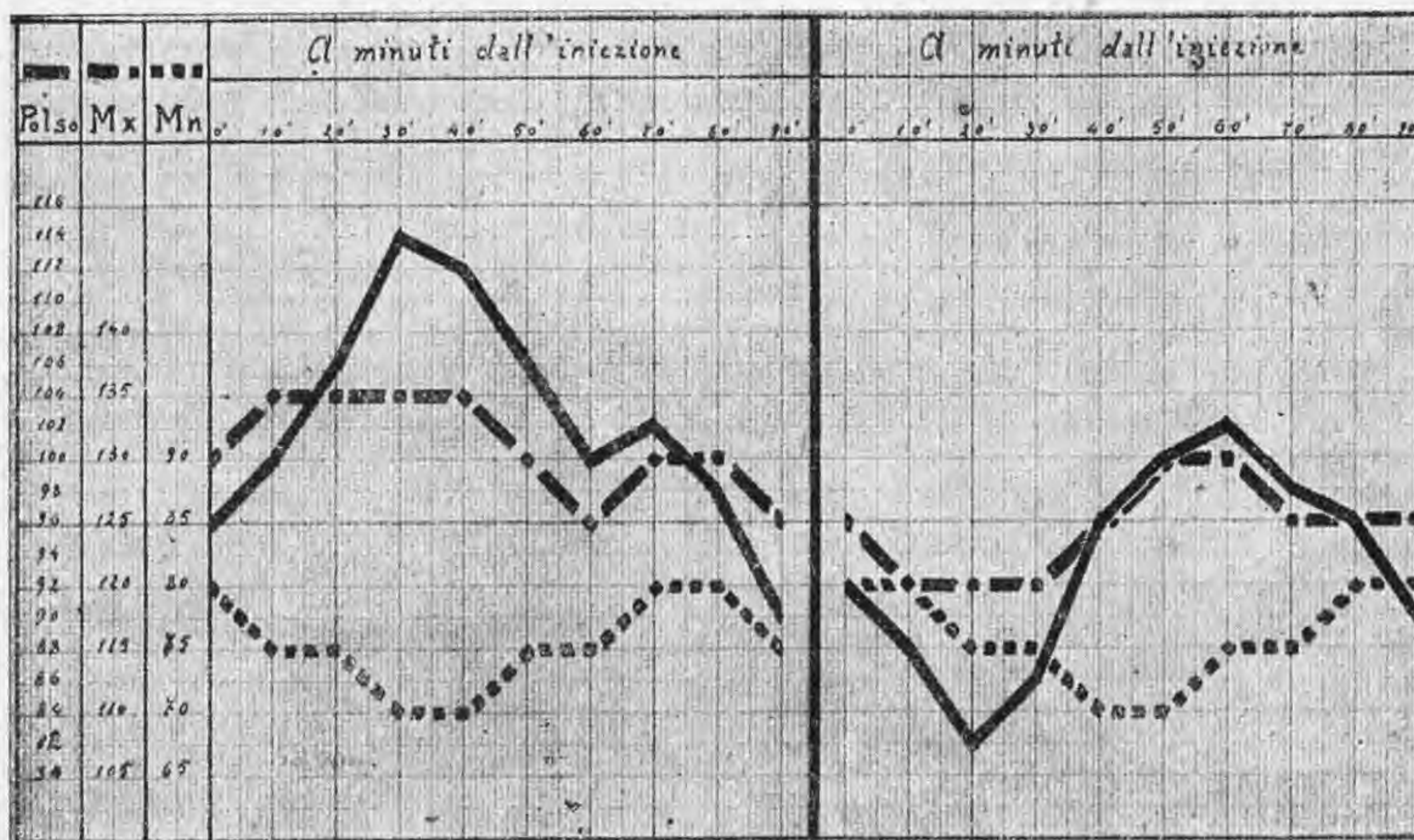
tissimo, si è visto un innalzamento della temperatura ascellare simile a quello premestruale.

6) Il riflesso oculo cardiaco non ha forniti dati probatorii.

Prove della funzionalità ovarica. — Le prove della funzionalità ovarica finora usate non sono molto concludenti e concrete; unico mezzo discretamente attendibile è l'opoterapia ovarica che feci continuare ininterrottamente per tre mesi a medie dosi (XXX gtt. al dì di Ovarial I. O. N.). Nei primi giorni di trattamento fu constatato aumento lieve della pressione arteriosa e attenuazione dei sintomi di aumentato tono simpatico; a trattamento avviato sintomi più accentuati di simpaticotonia ed iperriflessività tendinea; non si è constatato invece influenza diretta del trattamento ovarico sulla funzione tiroidea; anche l'ipertermia premestruale non ha subìto con tale mezzo innalzamento di sorta.

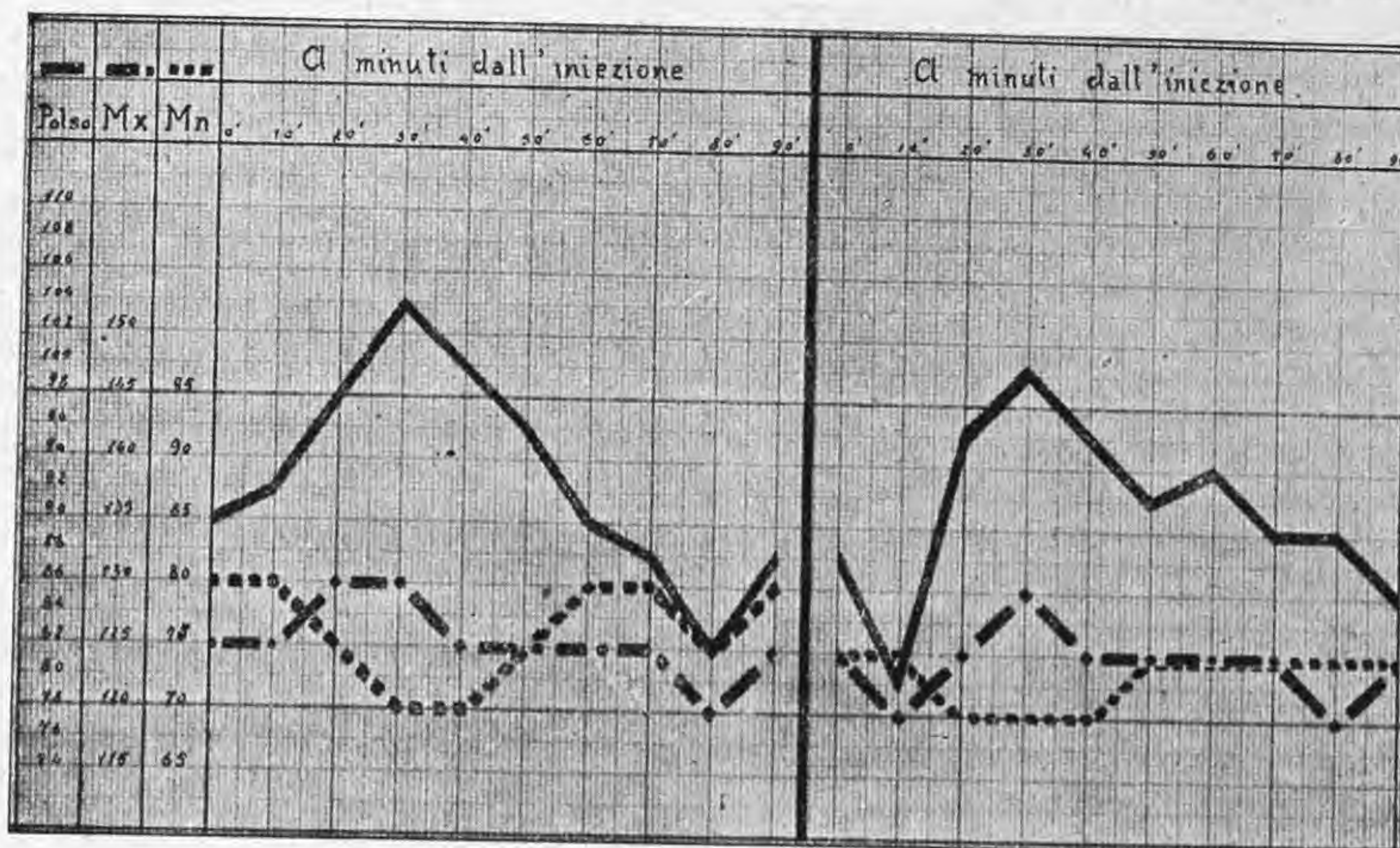
Prove della distonia neuro-vegetativa. — Oltre alla tachicardia già ricordata è notevole l'emotività specie premestruale, l'assenza di sudorazione localizzata e generale, la facilità di provocare coll'esposizione al freddo il riflesso pilo-motore; inoltre il dermografismo rosso molto accentuato ed a lungo persistente, l'assenza di reazione verso la pilocarpina, il comportamento negativo del riflesso oculo cardiaco, depongono per uno stato di simpaticotonia. A ciò si devono aggiungere i risultati delle altre prove farmacologiche istituite a scopo di comparazione nel periodo premestruale ed in quello postmestruale, risultati che appaiono evidentemente diversi nelle grafiche sotto riportate e nell'interpretazione farmacodinamica da esse fornita.

ADRENALINA mmgr. 1/2
previa ingestione grammi 100 di zucchero.

PERIODO PREMESTRUALE. PERIODO POSTMESTRUALE.

Interpretazione farmacodinamica. Periodo premestruale. — Risposta nettamente simpatica (riflesso oculo-cardiaco leggermente invertito, lieve aumento della massima e diminuzione della minima, tachicardia, glicosuria adrenalinica, sintomi simpatici abituali).

Periodo postmestruale. — Risposta dubbia con segni di eccitabilità simpatica dal 40 al 60 al minuto (acceleramento del polso: + 10, aumento della massima: + mm. 15, diminuzione della minima: — mm. 10, riflesso oculo-cardiaco invariato) preceduta da leggera ipertonia parasimpatica.

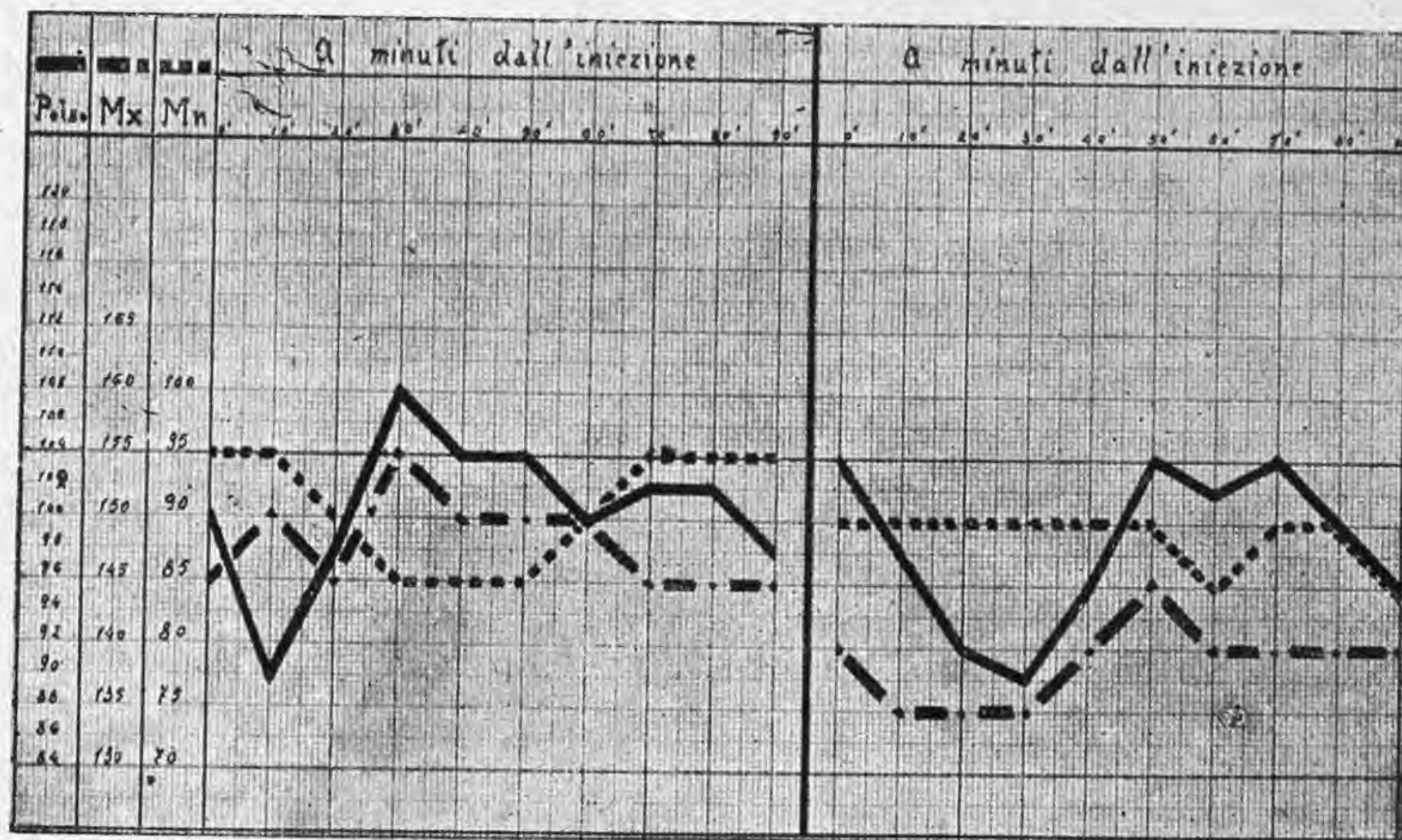
ATROPINA mmg. 1.

PERIODO PREMESTRUALE. PERIODO POSTMESTRUALE.

Interpretazione farmacodinamica.

Periodo premestruale. — Risposta più netta di depresso tono parasimpatico (mancata eccitazione dei primi minuti, assenza di riflesso oculo-cardiaco, aumento della frequenza del polso).

Periodo postmestruale. — Risposta vagale nei primi dieci minuti (riflesso oculo-cardiaco — 12, miosi, bradicardia) seguita da modica elevazione del tono simpatico nei minuti seguenti fino al 40° (diminuzione della Mn, aumento della Mx, midriasi, tachicardia, riflesso oculo-cardiaco negativo).

PILOCARPINA cgr. 1.

PERIODO PREMESTRUALE. PERIODO POSTMESTRUALE.

Interpretazione farmacodinamica.

Periodo premestruale. — Nulla la reazione vagotonica del farmaco.

Periodo postmestruale. — Risposta leggermente vagotonica nei primi 30 minuti seguenti all'iniezione.

CASO II. — Carolina L., anni 26, da Riese, allieva levatrice. Nessuna tara tubercolare in famiglia. Terza di sei fratelli, tutti vivi e sani, ha presentato normale sviluppo organico nella prima infanzia, turbata solo da un breve periodo di malattia identificabile nel morbillo. Mestruata a 12 anni ha avuto ricorsi mensili normali per ritmo, un po' prolungati in riguardo al periodo del flusso, dolorosi nel premestruo ed accompagnati da cefalea intensa, talora da nausee e vomiti nel giorno della comparsa. Non fu mai malata, se si esclude un periodo di otto giorni nel 1918 in cui fu colpita da un lieve attacco d'influenza che allora imperversava pandemicamente. Lo stato di ipertermia premestruale le era passato inosservato; non può dire quindi a quale epoca rimonti poichè si accorse di esso solo quando, per mio invito, tutte le allieve del corso 1923-24 si sottoposero a misurazioni termometriche; potè vedere così che essa sola, su 40 sue compagne, presentava rialzi termici coincidenti col periodo premestruale. Il tipo dell'ipertermia, anche in questo caso, inizia 10-12 giorni prima dei mestrui, raggiunge al massimo il 37.5 il giorno che precede il flusso, scompare con esso per ricomparire all'inizio del nuovo periodo ovulare; anche qui, come nel caso precedente, la temperatura è a tipo monotermico, e cioè con oscillazioni che non superano i 5/10 di grado.

Oltre ai disturbi subbiettivi legati all'ovulazione la paziente accusa irritabilità facile ad ogni minima controversia con periodi di depressione psichica, senso di cardiopalmo accessuale anche in perfetto riposo, vampate di calore al viso, brividi intensi al minimo sbalzo di temperatura, rigurgiti acidi dopo il pasto, polifagia senza polidipsia, facilità al vomito per viaggi in treno od in automobile, anche se per brevi tragitti, assenza di sudorazione anche nei mesi estivi. Per contro non si lagna di dolori localizzati o generali, afferma di potersi applicare a lavori fisici e mentali anche per lungo tempo senza risentirne stanchezza e di aver bisogno di poche ore di sonno per ritemprare le sue forze.

Dal *lato obbiettivo* si riscontra: soggetto a sviluppo muscolare e scheletrico normale; non si palpano ghiandole ingrossate nelle solite sedi di ricerca; non esistono stigmate luetiche.

L'apparato respiratorio si dimostra clinicamente e radiologicamente normale e le prove di funzionalità polmonare non rivelano deficenze.

All'apparato circolatorio si riscontra soltanto tachicardia notevole (106) in riposo, (140) dopo venti flessioni sul tronco. La pressione arteriosa è di 145 Mx, 95 Mn; l'esame del sangue non rivela alcunchè di patologico.

All'addome non si trovano alterazioni di sede e di volume dei visceri ipocondriaci; lo stomaco non è dolente; l'acidità totale 2.42 dopo il pasto di prova di Leube; l'HCl libero 1,64; assenza di acido lattico. Non dolenti sono il punto cistico e quello appendicolare. Le funzioni intestinali non presentano deviazioni dalla norma e le feci, di aspetto normale, non contengono nematodi o le loro uova. La diuresi si compie normalmente e le urine all'esame si dimostrano prive di sostanze patologiche; talora la minzione, e ciò per stimoli emotivi, è impellente. Non vi è sintomo alcuno di lesione utero-ovarica.

A carico del sistema neuro-ghiandolare si nota: ipertrofia della tiroide, visibile e palpabile specie a carico del lobo destro, lieve grado di esoftalmia con occhi brillanti, mobilissimi, lucidi; sintomo del Moebius presente, di Graefe assente, tachicardia spontanea (assenza di tremori come nel I caso).

Le prove per saggiare la funzionalità tiroidea dànno i seguenti risultati:

1) Sintomo di Marañon. La frizione sulla regione pretiroidea provoca eritema che permane per alcuni minuti.

2) Prova di Brams. Tolleranza completa per i sali di chinino.

3) Prova di Goetsch. Tachicardia notevole con palpitazioni, brividi di freddo con cute anserina, midriasi, invariabilità della Mx e diminuzione della Mn, aumento della diuresi. Il soggetto si dimostra più sensibile all'adrenalina nel periodo premestruale, nel quale è facile ottenere la glicosuria adrenalinica.

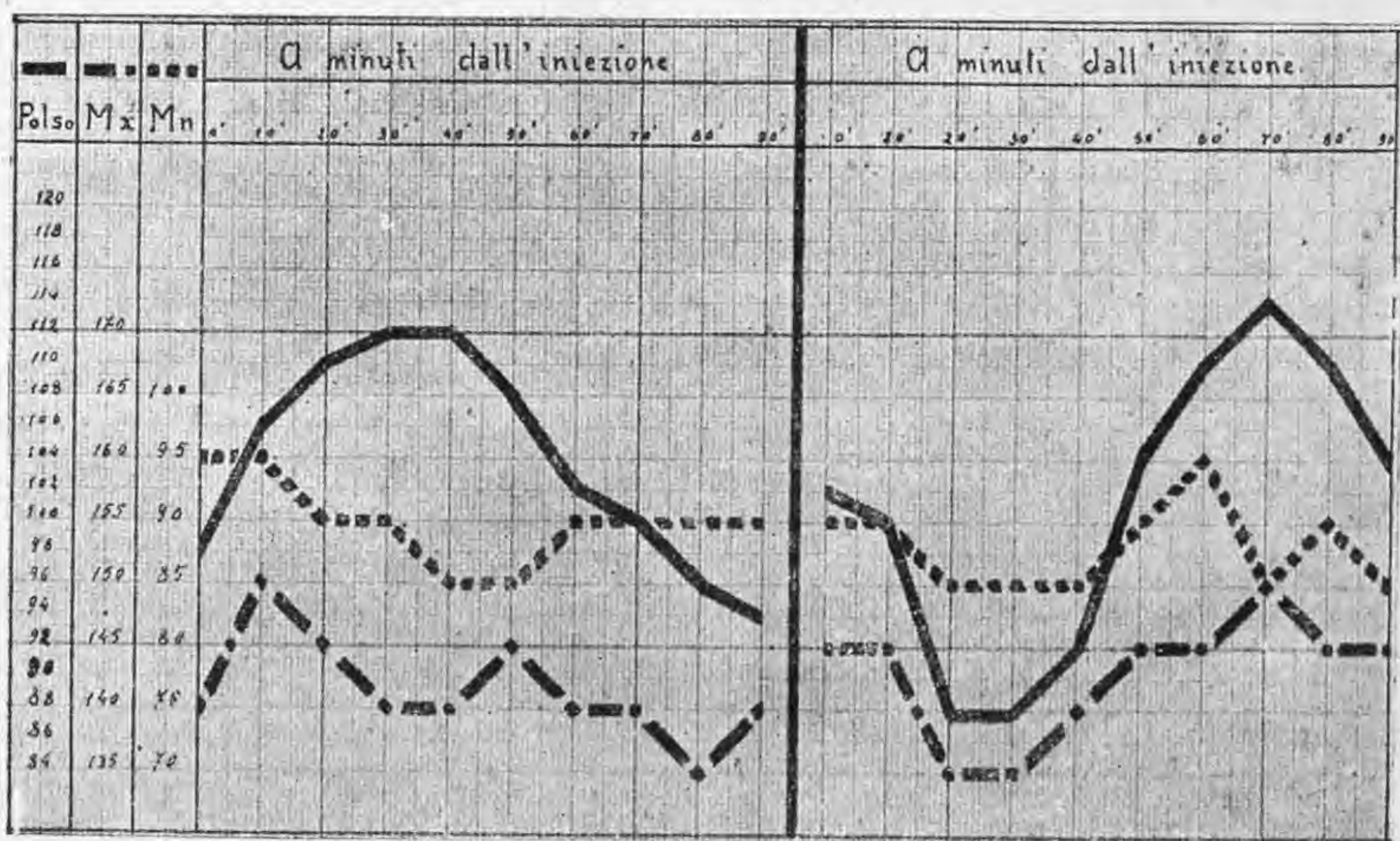
4) Prova di Porak. Bradicardia, glicosuria, diminuzione della Mx. Maggiore intensità di reazione nel premestruo.

5) Opodiagnosi. Usando anche in questo caso il metodo di Harrover nel periodo di minor attività tiroidea si è ottenuta l'ipertermia a tipo premestruale, con inversione della temperatura, aumento della tachicardia, iperiflessia. (Data la brevità del tempo di osservazione non si potè istituire la prova opodiagnostica con preparati ovarici).

Stato del tono vegetativo. — Molti dei sintomi ricordati, la loro accentuazione nel periodo premestruale, le ricerche cliniche istituite per saggiare lo stato del tono neuro-vegetativo, già ricordato, a cui si aggiunge anche lo studio del riflesso oculo-cardiaco e del diverso suo comportamento + 8 durante il premestruo, — 4 nel periodo postmestruale) portano a concludere per una prevalenza simpatica sul sistema antagonista, tanto più accentuata quanto più si è prossimi al periodo dell'ovulazione e dei mestrui. Le prove farmacologiche istituite come nel primo caso, e sotto compendiate nelle tre grafiche, convalidano con le loro risposte la concezione di una ipersimpaticotonia premestruale.

ADRENALINA mmgr. 1/2

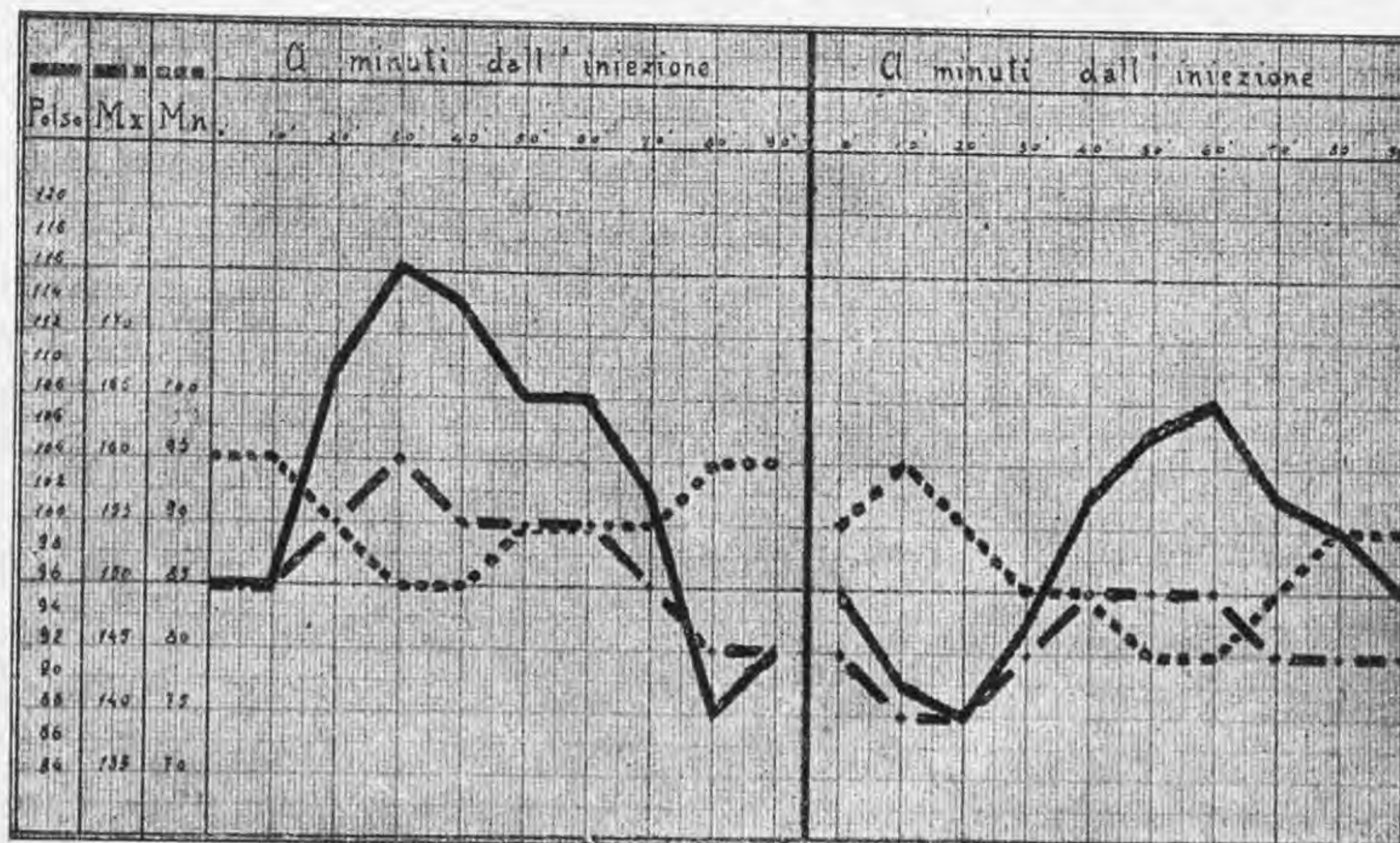
(previa ingestione grammi 100 di zucchero).

PERIODO PREMESTRUALE. PERIODO POSTMESTRUALE.

Interpretazione farmacodinamica.

Periodo premestruale. — Intensa reazione simpaticotonica per tutta l'ora che segue l'iniezione; nei successivi 30 minuti leggeri segni di parasimpaticotonia.

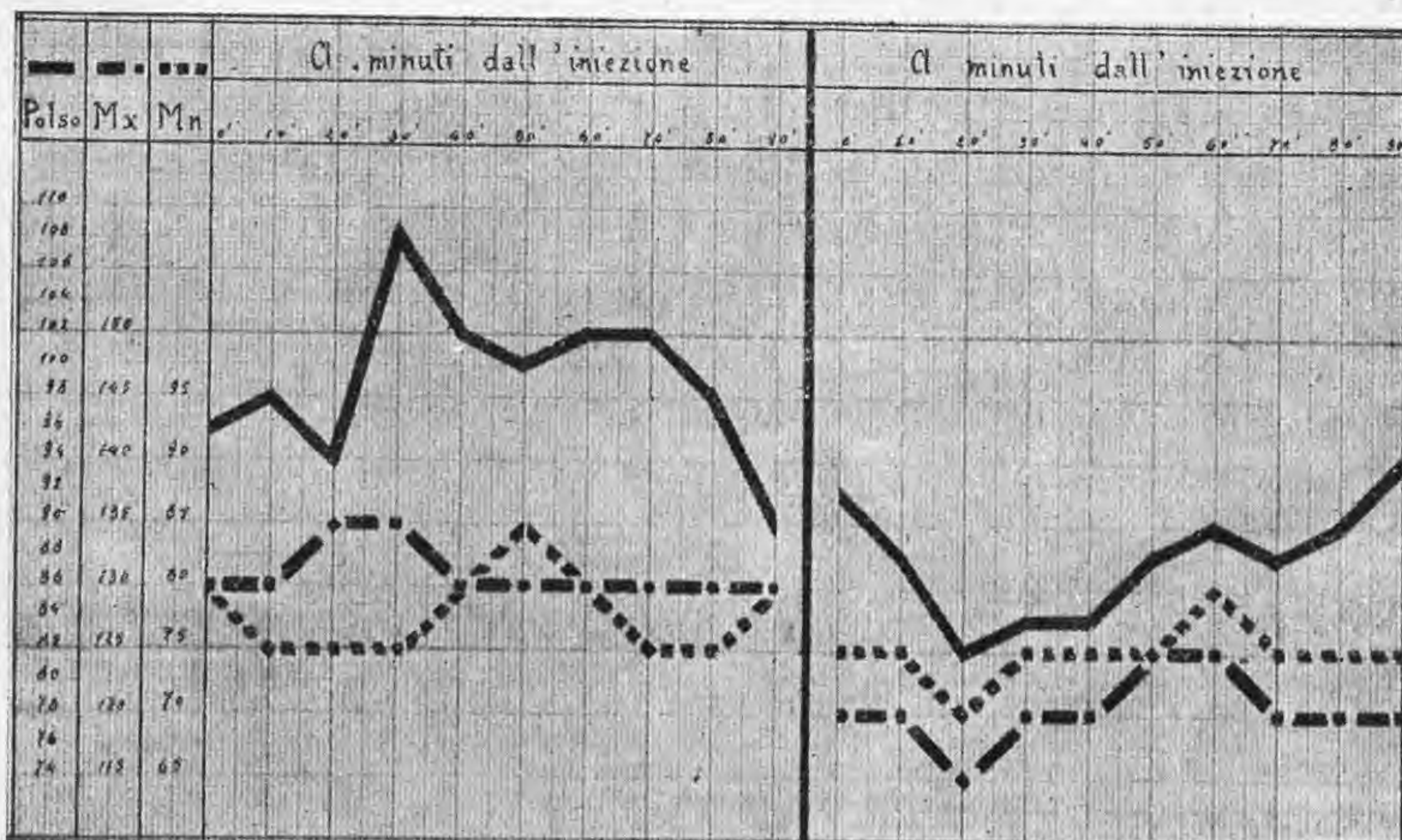
Periodo postmestruale. — Risposta con segni di anfotonia e precisamente sintomi di parasimpaticotonismo nei primi 40 minuti (polso — 14 Mx — mm. 10) seguìti da fatti attribuibili alla simpaticotonia (polso: + 12, Mx: + mm. 5, Mn: + mm. 5, lieve glicosuria.

ATROPINA mmgr. 1.

PERIODO PREMESTRUALE. PERIODO POSTMESTRUALE.

Interpretazione farmacodinamica.

Periodo premestruale. — Netta risposta di elevato tono simpatico.
Periodo postmestruale. — Modica elevazione del tono simpatico, preceduta da corto periodo di eccitazione parasimpatica.

PILOCARPINA ctgr. 1.

PERIODO PREMESTRUALE. PERIODO POSTMESTRUALE.

Interpretazione farmacodinamica.

Periodo premestruale. — Scarsissima eccitazione parasimpatica; prevalente invece la reazione simpatica.
Periodo postmestruale. — Risposta vagotonica nei primi 50-60 m.

Concludendo non credo che l'ipertermia premestruale dei due soggetti sia legata ad uno stato tubercolare latente, che del resto, nel primo caso almeno, in tanti anni avrebbe avuto modo di farsi notare con qualche sintomo clinico o biologico (la enzimo e la sinforeazione per la tubercolosi diedero in entrambi i soggetti risultati negativi), nè sia dovuta a qualche altra lesione, genitale, ad esempio, od appendicolare, di cui non si è trovata traccia.

Dato il complesso sintomatico del tutto sovrapponibile nei due casi, non solo per le manifestazioni cliniche ma anche per le risposte ai metodi diagnostici ed alle prove farmacologiche istituite, credo invece che lo squilibrio endocrino, determinato da aumentata funzione tireo-ovarica ed il prevalere del sistema simpatico su quello antagonista possano spiegare il ciclico aumento di temperatura.

A tale concezione si è indotti dallo studio clinico e dalle risposte alle prove farmacologiche su ricordate, istituite nei periodi di maggior attività funzionale ed in quelli di involuzione del corpo luteo; si è vista così una reazione diversa di fronte ai farmaci vago e simpaticotropi nel periodo premestruale, non solo, ma anche un comportamento diverso del riflesso oculo-cardiaco, del sintoma di Marañon, della prova opodiagnostica, ecc.

Una prova maggiore è data dal fatto che nel primo caso è intervenuta, nel gennaio 1925, una gravidanza la quale, modificando la funzionalità ghiandolare, ha influito sulla termogenesi nel modo seguente:

La temperatura ha presentato nel gennaio 1925 una caduta di 6/10 di grado 15 ore prima della mestruazione (37.4-36.8) avvenuta il 28 alle ore 20. Tale abbassamento termico, del tutto simile a quello del periodo iniziale della mestruazione, ha questa volta durato assai meno perchè la temperatura è nuovamente risalita a 37.4 il 28 dello stesso mese conservando poi il tipo già descritto nel premestruo fino alla metà di aprile; il 17 infatti di questo mese, dopo una settimana circa di massimi a 37.2-37.3 la temperatura ascellare è definitivamente ridiscesa sotto il 37 e tale si mantiene tuttora.

Fatto importante da notare è che a questa ipertermia durata ininterrottamente per tre mesi circa, si sono accompagnati i fenomeni simpatici della gravidanza che sono invece regrediti fino a cessare del tutto verso la metà di aprile e cioè contemporaneamente alla caduta definitiva della temperatura sotto ai 37; così anche le risposte a farmaci ad azione elettiva sul sistema orto- e parasimpatico hanno dimostrato nei primi tre mesi del concepimento un comportamento identico a quello ottenuto nel premestruo.

Per trattare della patogenesi della ipertermia da me constatata e così caratteristica, dovrei ricordare alcuni fatti clinici e sperimentali riguardanti la funzionalità delle ghiandole sanguigne durante il ciclo di maturazione ovulare; basterà tuttavia accennare alle conclusioni oramai quasi universalmente accettate, in quanto per questo studio è sufficiente il ricordo che le varie fasi della vita genitale spostano l'equilibrio ghiandolare tanto da aversi ad ogni premestruo fenomeni fisiologici di iperluteinismo e di ipertiroidismo

che vengono sostituiti da stati diametralmente opposti durante la fase mestruale e nei primi giorni che ad essa seguono.

Tale squilibrio endocrino si può osservare pure nella gravidanza, in modo da aversi fenomeni ghiandolari analoghi a quelli premestruali ora ricordati a cui sussegue l'ipoluteinismo e l'ipotiroidismo nel puerperio.

Se di questi fatti si tien conto per addentrarci nello studio della fisiologia patologica della ipertermia premestruale si osserva che la curva termica corrisponde esattamente all'evoluzione del corpo luteo.

La maggior parte dei fisiologi infatti ammette, secondo gli studi di Meyer e Ruge su 87 ovaie di donna prelevate con laparatomia, e quelli di Villemin, su altre 39 ovaie asportate con isterectomia, che il follicolo di Graaf si rompa dodici giorni circa dopo la mestruazione ed il corpo giallo raggiunga completa funzionalità secretiva al 17° giorno pur continuando a crescere fino ad uno-due giorni dal flusso sanguigno, alla qual'epoca incomincia la sua involuzione che è completamente ultimata otto giorni dopo il periodo mestruale; in caso di gravidanza il corpo luteo, pur conservando aspetto strutturale identico a quello periodico, si mantiene attivo molto a lungo e la sua attività secretoria si deprime solo verso il terzo mese.

L'ipertermia quindi, sia premestruale che gravidica (I caso), segue parallelamente l'evoluzione del corpo luteo e sembrerebbe così ad essa legata.

Ricordo anche un fatto importantissimo, quale viene fornito dalle ricerche di Schickele, confermate da Burman, Climenko, Frank e Rosenbloom ed altri, che l'iniezione endovenosa di estratto ovarico, specie se di corpo luteo, produce ipotensione e vasodilatazione; che anzi l'abbassamento della pressione arteriosa sarebbe la conseguenza della vasodilatazione periferica, per azione diretta dell'estratto ovarico sulle fibrocellule vasali (Hallion). Ma la iperfunzionalità ovarica in generale, e quella del corpo luteo in particolare, non deve venire considerata separatamente poichè fra la ghiandola genitale femminile e la tiroide esistono delle sinergie funzionali, facilmente dimostrabili sia nel periodo di maturazione ovulare che nel corso della gestione.

Sono note del resto le turbe della termoregolazione dovute a diminuita od accresciuta attività secernente del corpo tiroide.

Negli animali tiroidectomizzati diminuisce non solo la produzione del calore ma si riduce anche il potere della regolazione termica, in modo che la difesa contro gli sbalzi della temperatura ambiente (reazioni vasomotrici periferiche, sudorazione, ecc.) resta molto diminuita.

Il contrario succede nel morbo di Flaiani-Basedow che è frequentemente accompagnato da ipertermia.

Ora se la tiroide viene osservata sotto lo stesso punto di vista con cui si è preso in considerazione l'ovaio in genere, ed il corpo luteo in ispecie, si vede che all'aumento, talora considerevole, della ghiandola nel premestruo e nella gravidanza, corrisponde anche un'attività secernente aumentata, manifestantesi con sintomi basedowiformi più o meno appariscenti che vengono a mancare nel postmestruo e nel puerperio. Anche per la tiroide dunque si

noterebbe un parallelismo fra la ipertermia constatata e la sua funzionalità endocrina.

Ma si deve ricordare inoltre che nelle due osservazioni fu riscontrato un netto aumento del tono simpatico, aumento coincidente con l'elevazione termica, e che è nota l'azione del sistema nervoso della vita vegetativa sulla regolazione del calorico animale. Secondo la divisione fatta da Eppinger ed Hess si attribuirebbe al sistema parasimpatico una funzione ipotermizzante, a quello ortosimpatico la funzione opposta; per non definire in modo così schematico la funzione termolitica e termogenetica dei due sistemi antagonisti, bisogna ricordare che la regolazione termica nel sano risulta dal rapporto tra guadagni (combustioni intra-organiche) e perdite (calore radiante alla superficie, vaporizzazione del sudore e dell'acqua emessa con la espirazione, ecc.).

Se è discutibile l'influenza diretta del simpatico sugli atti da cui dipende la produzione del calorico (si può tutt'al più ammettere l'ipotesi di una sua azione indiretta sulla calorificazione) è invece generalmente accettata come vera la sua influenza sulla regolazione delle perdite di calorico in quanto il simpatico, diffusamente distribuito ai vasi periferici, ne regola il calibro a seconda dei bisogni e tenendo sotto il suo dominio le ghiandole sudorifere, inibisce la secrezione sudorale quando si trova in istato di ipertono. Difatti l'iperidrosi si accompagna a sintomi di aumentato tono del parasimpatico e viene determinata dai farmaci ad azione vagotonica. La dimostrazione poi della indipendenza dei nervi vasomotori da quelli sudoriferi è dimostrata dalla possibilità di sudorazione associata a vasocostrizione (sudori freddi) fatto dovuto ad eccitazione vagale e, per contro, di vasodilatazione senza sudorazione.

Se ricordati questi pochi fatti si pensa che la trasmissione del calore alla superficie del corpo si compie in gran parte per mezzo della circolazione periferica e che il raffreddamento, essendo la cute cattiva conduttrice, è dovuto principalmente all'evaporazione del sudore, dovremmo attribuire all'ipersimpaticotonia l'aumentata temperatura precisamente perchè la mancata secrezione sudorale, associata a vasodilatazione periferica, è determinata dall'alto tono del simpatico.

Concludendo dunque, dalle risultanze cliniche sulla aumentata funzione endocrina ciclica del gruppo tireo-ovarico e dalla parallela eccitazione del simpatico, ed in base a quanto è dato oggi affermare sull'azione termoregolatrice del sistema neuroghiandolare, si può imputare allo squilibrio endocrino ed a quello nervoso vegetativo l'ipertermia descritta; per essere più precisi, volendo ritenere la eccitabilità simpatica consecutiva alle variazioni di natura umorale, si può ammettere che l'ipertermia del premestruo e dei primi mesi di gravidanza sia dovuta, in primo luogo ad uno stato di iperluteinismo e di ipertiroidismo e secondariamente alla simpaticotonia conseguente alla aumentata funzionalità tiroidea.

Tale concezione fisiopatologica dell'ipertermia si appoggia anche su caratteri propri, patognomonici direi quasi, della periodica elevazione termica

in questione, caratteri che, anche da soli, servono a differenziare l'ipertermia tireo-simpatica da quelle di natura microbica e che consistono: 1) nel tipo monotermico dell'ipertermia; 2) nella inversione della distribuzione regionale della temperatura.

a) Tipo monotermico dell'ipertermia. — M.me Hovelacque, nella tesi ricordata, aveva già notato come la sua malata contrariamente a quanto altri autori avevano reso noto con le loro osservazioni cliniche, presentasse nel premestruo un innalzamento della curva termica — « le matin comme le soir » — in modo che le variazioni nictemerali della temperatura non venivano a mutare pel fatto di questa ipertermia ciclica.

Queste condizioni sono bene evidenti anche nelle due grafiche termometriche più sotto riportate le quali, pur riflettendo una piccola parte del periodo d'osservazione, riproducono, con tenui variazioni in eccesso od in difetto, l'intero decorso seguito. Le oscillazioni nictemerali della temperatura, come si vede, non raggiungono mai i 5/10 di grado, restando così al di sotto di quella che è la media fisiologica.

Se tale fatto è spiegabile nel periodo di completa apiressia invocando quanto si ammette per la monotermia infantile, non si saprebbe tuttavia mettere in relazione il periodo di ipertermia continua con uno stato infettivo, per quanto latente, perchè oltre la mancanza assoluta dei sintomi concomitanti della febbre, il tipo monotermico di questa ipertermia sta a solo e non è avvicinabile e paragonabile a qualcuna delle grandi varietà della febbre dovuta all'azione diretta di un determinato germe o delle sue tossine piretogene.

Il paragone piuttosto è possibile con quelle ipotermie ascettiche, molto frequenti in clinica, che vanno sotto il nome di febbri proteiniche, fra le quali quelle dovute ad ipersecrezione più si avvicinano al tipo in istudio.

b) Invertita distribuzione topografica della temperatura. — Dalle osservazioni di Lucatello risulta uno strano comportamento della distribuzione regionale della temperatura in una particolare categoria di soggetti a turbe tiroidee del tipo ipersecretivo. (« Sintoma di Lucatello »).

Si ha cioè una temperatura esterna (ascellare) superiore a quella interna (orale) di 2-3 decimi di grado, talora anche più, contrariamente a quanto si osserva nel sano e nel malato nei quali prevale sempre la temperatura interna, in qualsiasi regione presa, su quella periferica.

In tutte le degenti in Clinica, affette da morbo di Flaiani-Basedow o presentanti sintomi basedowiformi vengono costantemente prese le due temperature (ascellare ed orale) ed in tutti i casi il risultato è conforme a quello riscontrato dal mio Maestro e più sopra riferito; la genesi del fenomeno può verosimilmente venire spiegata dal prevalere della vasodilatazione periferica, retta dal simpatico, influenzato a sua volta da un eccesso in circolo di ormoni tiroidei e surrenalici.

Le grafiche seguenti in cui sono indicate la temperatura ascellare (linea continua) e quella orale (linea interrotta) mostrano appunto questa particolarità della distribuzione inversa del calorico, propria, che io sappia, di parti-

colari stati ipertiroidei; ma il prevalere della temperatura esterna su quella interna è soltanto temporaneo e precisamente corrisponde al suo premestruo, quando cioè si accentuano i sintomi dello squilibrio neurovegetativo (simpaticotonia) ed aumenta la funzionalità di determinate ghiandole endocrine (tiroide ed ovaio).

A spiegare il fenomeno si può ammettere, in base a quanto più sopra si è detto, che la vasodilatazione periferica, accompagnantesi ad abbassamento di pressione arteriosa, sia retta dall'eccesso in circolo da ormoni luteinici, ma che l'eccesso di calorico determinato da questa vasodilatazione non venga disperso dalla cute, cattiva conduttrice, anche per la mancanza della sudorazione sudorale (ipertono simpatico) e della conseguente evaporazione. D'altra parte manca la polipnea che fa l'ufficio vicariante di questa assente sudorazione, mentre continuamente le combustioni intraorganiche producono il calorico che la cute, insufficiente allo scopo, non è atta a radiare.

La constatazione di questa invertita distribuzione topografica della temperatura, oltre che interessante per sè stessa, in quanto fornisce un elemento di più per la diagnosi e per la genesi dell'aumentata temperatura, è importante anche dal punto di vista dottrinale, poichè attesta che non si può parlare di *febbre simpatica* come vuole Cawadias o di *febbre endocrina,* come altri pretendono, in quanto questa ipertermia, a cui del resto non si associano i sintomi abituali dello stato febbrile, è solo regionale e precisamente periferica.

CONCLUSIONI.

1) Nel periodo premestruale si può riscontrare una temperatura che sorpassa i limiti fisiologici in un certo numero di donne che non presentano sintomi di lesione organica anche alla più minuziosa investigazione clinica.

2) Tale tipo di ipertermia si ha generalmente in donne a labile equilibrio neuro-ghiandolare.

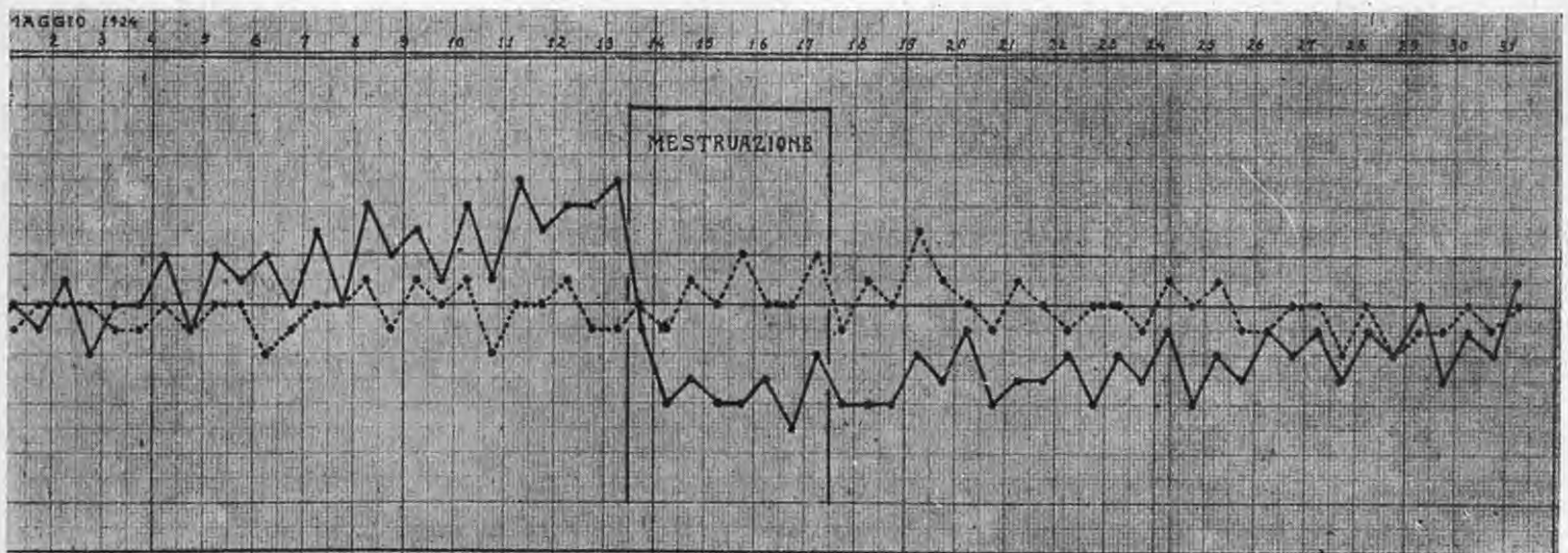
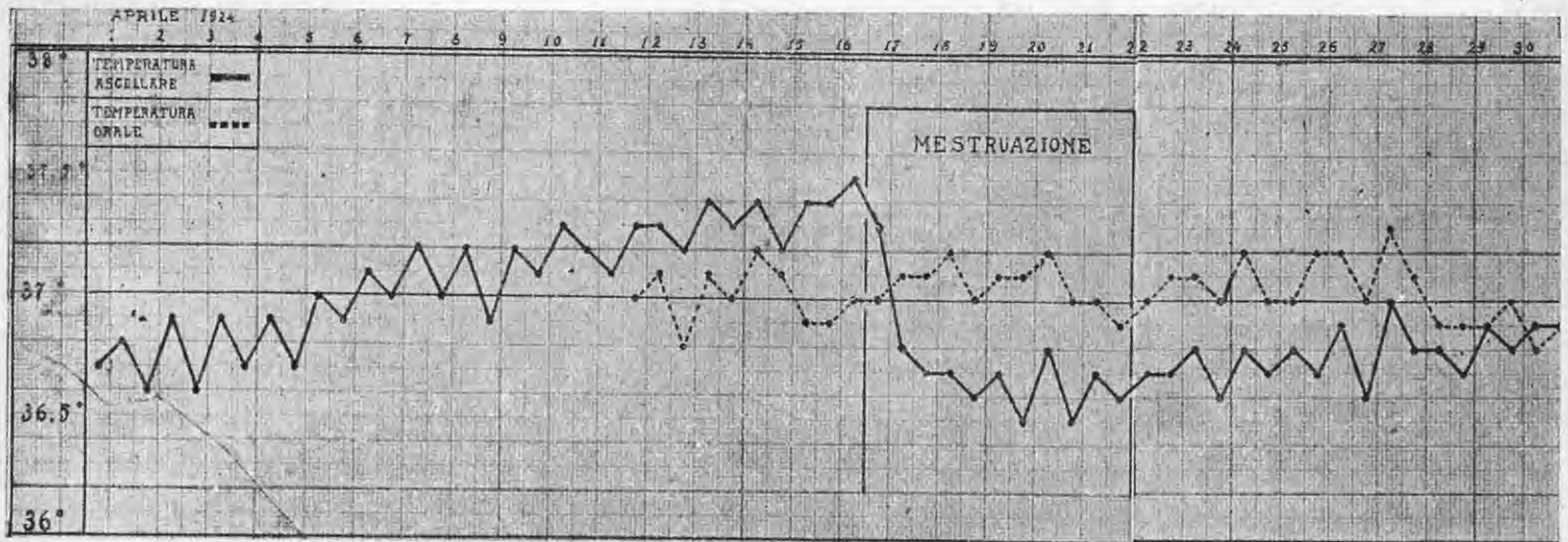
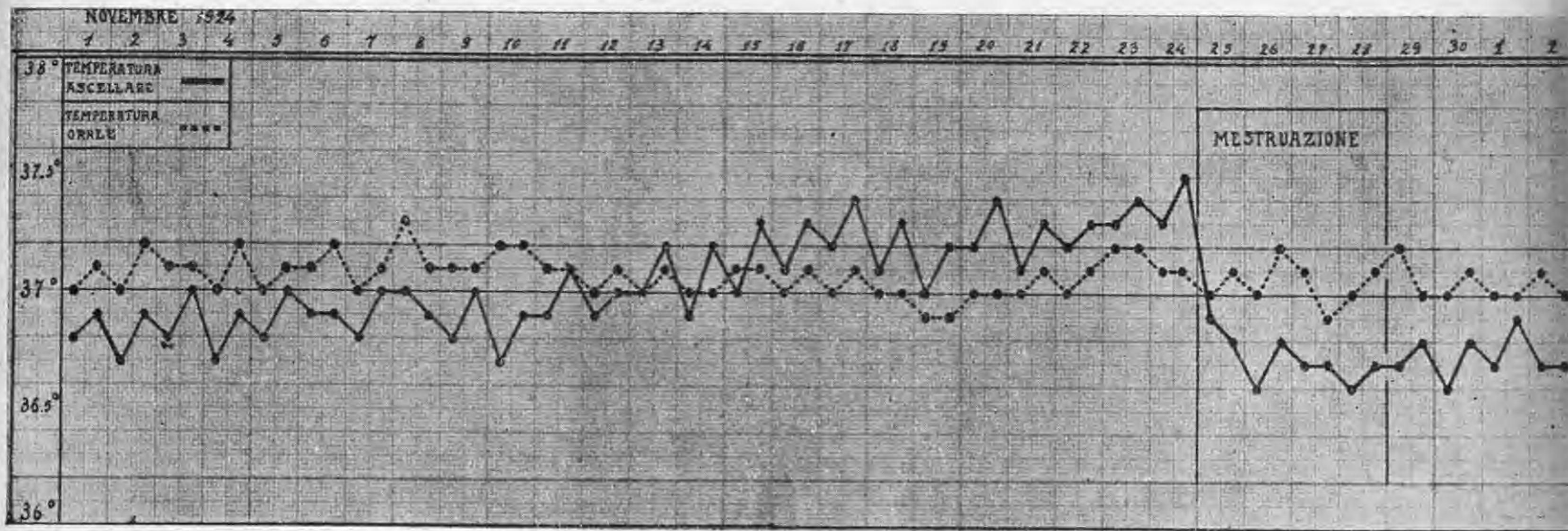
3) L'ipertermia attribuibile a disordini funzionali endocrini (esaltamento dell'attività tireo-ovarica nel premestruo) e neurovegetativi (ipertonia simpatica di questo periodo) ha caratteri propri, tali da poter consentire una diagnosi differenziale con le ipertermie di altra natura.

4) Tale discriminazione si basa, per l'ipertermia premestruale di natura neuroghiandolare, sulla caratteristica sintomatologia, e precisamente:

a) Sintomi clinici di ciclico iperovarismo, ipertiroidismo ed ipersimpaticotonia.

b) Risposta alle prove farmacodinamiche ed opodiagnostiche nei periodi di diminuito ed esaltato tono e funzionalità del sistema neuro-ghiandolare.

c) Caratteri propri dell'ipertermia endocrino-vegetativa e cioè: aumento di temperatura a tipo monotermico; invertita sua distribuzione (prevalenza della temperatura periferica su quella centrale).

Grafiche termometriche.

BIBLIOGRAFIA.

ABRAND, JULES RENAULT. *Les états subfébriles prolongés de l'enfance.* Bull. de la Soc. de Pédiatrie, n. 2, 1919.

BERTRAND. *Variations individuelles de la température chez l'homme normal et chez le prémenstruelle* Ann. d. Soc. Royale d. Sc. méd. et naturelles d. Bruxelles, 1911, n. 3.

BEZANÇON. *La température normale du corps humain.* Ann. de Méd., 1924, dicembre.

ID. *La période mestruelle chez les tuberculeuses.* Bull. médical, octobre 1913, pp. 907-911.

BOUILLIY. *Des poussées congestives intermestruelles.* Revue de gynéc., juillet 1897, t. I, p. 579-588.

CAWADIAS. *La fièvre continue d'origine sympathique.* Ann. de Méd., 1920, t. VII, n. 6.

CHAMPY et GLEY. *Action des extraits d'ovaire sur la pression artérielle.* C.-R. de la Soc. de Biol., 1911, t. II.

CLAUDE, M.lle BERNARD. *Contribution à l'étude des troubles de l'équilibre endocrinien.* Paris Méd., 1920, n. 37, pp. 197-202.

DAREMBERG. *Influence de la fonction menstruelle sur la marche de la phtisie pulmunaire.* Arch. gén. de méd., nov. 1880.

ARMAND DELILLE. *Les périodes subfébriles prolongées des enfants; les prétendues fièvres de croissance et leurs rapports avec l'infection tuberculeuse latente.* Bull. de la Soc. de péd., n. 2, nov. 1919.

EGGER. *La fièvre dans les névroses vaso-motrices.* Revue médicale de la Suisse romande, t. XXXI, n. 2, février 1911.

EPPINGER ed HESS. *Zur Pathologie des vegetativen Nervensystems.* Zeitsch. f. klin. Medicin, Berlin, 1909, Bd. LXVIII.

FRANK E. *Temperaturmessung und Fiebergrenze.* Therapeut. Monatschrifte, 1903, p. 239.

FRAENKEL. *Die Funktion des Corpus luteum.* Archiv. f. Gynaekologie, 1903, Bd. LXVIII.

GOUTRELET. *La régolation thermique,* Ann. de Méd., dicembre 1924.

GILES. *The cyclical or Wave theory of menstruation with observations on the variations in pulse and temperature in relation to menstruation.* American Journal of obstetrics, t. XXXV, mai 1897.

HENNIG. *Temperaturbeobachtungen während der Menstruation.* Arch. f. Gyn., Bd. II, Heft II, 1871.

HOVELACQUE MAD. *L'Hyperthermie prémenstruelle.* Thèse de Paris, 1921.

KESSEL. *Les rapports entre la fièvre prémenstruelle et la tuberculose.* Journal Am. med. Ass., avril 1911.

KRAUS. *Ueber praemenstruelle Temperatur-Steigerung bei Lungentuberkulose.* Wiener med. Woch., 1905, n. 13.

LAMBERT. *Sur l'actions des extraits du corps jaune et de l'ovaire.* C.-R. de la Soc. de Biol., janvier 1907.

LAUBRY. *Sur quelques anomalies de la courbe thermique dans l'instabilité cardiaque.* Soc. méd. des Hôp., 1919.

LAVASTINE. *Patologie du Sympathique,* pag. 754.

LEVEN G. *Hyperthermie nerveuse chez la femme par irritation du système nerveux utérin.* Revue de Méd., mars 1900.

LEOPOLD-LEVI. *Contribution à l'interprétation de la fièvre cryptogénique.* Arch. de méd. des enfants, t. XXII, 1919.

LUCATELLO. *Per la sintomatologia endocrina.* Lavori dei Congressi di Medicina Interna, 1913-1914-1925.

LUCIANI. *Fisiologia dell'uomo.*

MARANON. *Hyperchlorydrie et hyperthyroïdisme.* Revue de Médecine, 1914.

M.me MULON. *Essai critique sur les rôles physiologiques du corps jaune.* Thèse de Paris, 1916-1917.

PARISOT et G. RICHARD. *Les glandes endocrines.* G. Doin, édit., 1923.

PENDE. *Endocrinologia.* Vallardi Ed., Milano 1924.

PLANTIER. *De l'élévation de la température du nourrisson pendant les règles de la femme qui allaite.* Thèse de Lyon, 1903-1904.

ANNA POLZL. *Ueber menstruelle Veranderungen des Blutbefundes.* Wiener klin. Woch., 1910.

RABUTEAU. *Note sur l'influence de la menstruation, sur la nutrition, le pouls et la température.* C.-R. de la Soc. de Biol., t. II, 5e série, 7 mai 1870.
RICCA-BARBERIS. *La morfologia del sangue nel periodo catameniale della donna.* Arch. per le Scienze mediche, vol. XXIX, fasc. 1-2, 1905, n. 8.
RIEBOLD. *Ueber premenstruelle Temperatursteigerung.* Deutsche med. Woch., 1906, n. 11- e 12.
ID. *Ueber periodische Fieberbewegungen mit rhumatischen Erscheinungen bei jungen Mädchen. Rekurrierendes Ovulations Fieber.* Deut. Archiv. f. klin. Med., Bd. 93, H. 1.
SABOURIN. *La fièvre menstruelle des phtisiques.* Revue de médicine, 1905.
ID. *Les équivalents menstruels chez les tuberculeuses.* Paris Médical, n. 1, 3 janvier 1920.
SFAMENI. *Influenza della mestruazione sulla quantità di emoglobina e di corpuscoli contenuti nel sangue.* Archivio Ital. di Ginecol., 1899, vol. II, n. 1.
SIREDEY et Mad. FRANCILLON. *Recherches sur les modifications de la pression artérielle au cours de la menstruation.* Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp., 7 avril 1905.
STAPFER. *Les vagues utéro-ovariennes.* L'Oeuvre medico chirurgicale, n. 69, juillet 1912.
VILLEMIN. *Le corps jaune considéré comme glande à sécrétion interne de l'ovaire.* Thèse de Lyon, 1907-1908.
VITRY et GIRAUD. *Recherches histologiques et chimiques sur le corps thyroïde des tuberculeux.* Revue de la tuberculose, 1909.
VOILLEMOT. *L'hyperthermie et ses rapports avec le diagnostic de la tuberculose au début.* Thèse de Paris, 1908-1909.
VAN VOORNVELD. *Febris intermenstrualis.* Zeitschrift für Tuberkulose und Heilstättenwesen, Bd. VII, 1905.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. V. ASCOLI

Sull'iperleucocitosi digestiva nel cane prima e dopo la splenectomia.

Dott. A. CRISTOFORO FERRARI, assistente interno.

Lo studio sulla iperleucocitosi digestiva, abbandonato per un certo periodo di tempo, è stato ripreso ultimamente specie per merito di autori italiani, Caronia, Auricchio, Ciaccio, Marino, che pur essendo concordi nel rilievo del fenomeno, sono discordi nella interpretazione del meccanismo di azione.

Ma gli studi su tale argomento sono antichi e assai numerosi.

I primi accenni li troviamo nei lavori di Virchow, Nasse, Moleschott.

Molto incerti però sono i dati dei primi sperimentatori poichè, mentre da una parte alcuni trovavano costantemente iperleucocitosi digestiva, altri la negavano e qualcuno la considerava assai rara. Certo questi differenti risultati devono indubbiamente attribuirsi ad errori e ad imperfezione di tecnica.

Siamo indotti a ritenere che così sia per la costanza con la quale il fenomeno in seguito è stato ritrovato.

Fra coloro che negarono la iperleucocitosi digestiva notiamo Malassez, Bouchut, Dubrisay, Halla; invece Sorensen Hayem e Detoma sono tra coloro che la confermarono.

Questo primo periodo d'incertezza va dal 1850 fino al 1889, epoca in cui la iperleucocitosi digestiva venne nettamente confermata. Si deve a Pohl questa sicura conferma con un lavoro bene impostato e ben condotto.

Questo A., servendosi del Thoma Zeis, e prendendo il sangue per la conta dei globuli bianchi primo e dopo il pasto per diverse ore nel corso della digestione, è venuto a risultati, che mettono fuori dubbio l'esistenza di una iperleucocitosi digestiva almeno nel cane; che tale iperleucocitosi è più o meno spiccata dalla prima alla quarta ora dopo il pasto; che non sarebbe determinata dagli idrati di carbonio, dai grassi. Di più prelevando il sangue direttamente dalla carotide e dalla giugulare avrebbe dimostrato che tale iperleucocitosi è dovuta ad un vero e reale aumento dei leucociti.

Tale argomento venne trattato in seguito da Limbech, da Schultz, da Rieder, da Müller che confermarono il fatto ed estesero le loro ricerche all'uomo.

Ma il lavoro più completo in questo argomento lo dobbiamo a V. Ascoli, che studiando nel 1896, nei cani prima e dopo la splenectomia, e nell'uomo normale il comportamento numerico dei globuli bianchi nel periodo digestivo, potè confermare che anche nell'uomo esiste con sicurezza una iperleucocitosi digestiva.

Confermata ed assicurata così la esistenza del fatto, gli autori, che seguirono, cercarono di studiare il vario comportamento e di illustrarne alcuni punti: vedere cioè se la specie dell'alimentazione, se l'età, se gli stati patologici potessero esercitare una influenza sul comportamento della iperleucocitosi digestiva. Altri autori rivolsero la loro attenzione maggiormente allo studio del meccanismo di produzione o alla ricerca delle varietà dei leucociti aumentati.

Tra le sostanze alimentari che si ritengono abbiano maggiore influenza nella produzione dell'iperleucocitosi digestiva, sono quelle che contengono le sostanze proteiche. Già Moleschott nelle sue prime ricerche aveva notato che il pasto carneo più facilmente determina l'aumento dei leucociti. Rieder trovò invece che un maggior aumento dei leucociti era dato da un pasto comune misto. Richet, Brodin, Saint-Girons, in recenti ricerche, hanno confermato, che gli alimenti che contengono sostanze proteiche animali sono i più adatti a produrre l'aumento dei leucociti nel periodo digestivo.

Sokoloff nega invece ogni influenza all'alimento e pensa che a determinare l'iperleucocitosi siano i fermenti dei succhi gastrici che durante il periodo digestivo si mettono in circolo.

Schiff e Rieder affermano che essa è molto marcata nei giovani, mentre sarebbe scarsa nei vecchi.

Anche negli stati patologici è stata ricercata l'iperleucocitosi digestiva, e fra gli autori che più si sono occupati dobbiamo menzionare Petroff. D'Amato, Müller, Jez, Hartungh ma specialmente Capps e Cabot che istituite ricerche su 67 casi di cancro dello stomaco, solo in tre trovarono iperleucocitosi digestiva; tali dati venivano poi confermati da ricerche di Hoffmann. V. Ascoli pure in 8 casi di carcinoma dello stomaco trovò tre volte solo iperleucocitosi digestiva.

Il comportamento poi delle diverse forme di leucocitosi venne studiato da Pohl, da Cabot, da Ehrlich, da Lazarus, da Ascoli e mentre i due primi trovarono una polinucleosi, i tre ultimi parlano di nessuna variazione nei rapporti tra polinucleati e mononucleati. Veil invece sostiene che si tratti di una linfocitosi digestiva.

Recentemente, lo studio dell'iperleucocitosi digestiva, venne ripreso dai pediatri Dorlencourt e Banu, Caronia e Auricchio. Questi ultimi AA. nei bambini con alimentazione dei singoli componenti del latte (albumina, burro, zucchero) e con l'alimentazione lattea, avrebbero trovato costantemente nei primi tempi dopo l'ingestione, una leucopenia, seguita da aumento di leucociti ed avrebbero proposta la denominazione di *reazione leucocitaria digestiva* invece di iperleucocitosi digestiva.

La leucopenia era già stata trovata in modo costante da Löwit, mentre solo frequente da Goldscheider e da Jacob. V. Ascoli, su tale argomento, mise in evidenza il fatto che l'ipoleucocitosi si comporta diversamente nei vari animali e nello stesso animale non si presenta sempre in modo eguale, sia per il numero che per la durata.

Oltre alle ricerche precedentemente fatte con tutte le varie alimentazioni, ultimamente Ciaccio istituì delle esperienze su cani somministrando ad essi a digiuno, invece del pasto, una soluzione di acido cloridrico purissimo al 4 ‰ in ragione di 100 gr. ed avrebbe constatato ugualmente i fenomeni già dagli altri riferiti e cioè leucopenia seguìta da iperleucocitosi.

Più recentemente Marino pubblicava una serie di esperienze molto interessanti in quanto oltre all'aver saggiato tutte le alimentazioni (ordinaria, carnea, grassa, idrati di carbonio, acido cloridrico) portava un nuovo contributo alla compressione del fenomeno coll'istituire ricerche dopo un pasto psichico consistente nel sottoporre l'animale a stimoli diversi (specialmente la vista di carne sanguinante), i quali potevano agire sulla secrezione gastrica, ottenendo anche in questo modo il verificarsi del fenomeno dell'iperleucocitosi digestiva preceduta da leucopenia.

Da questi brevi cenni bibliografici, emerge chiaro, che dopo le prime incertezze, esiste la costanza del fenomeno dell'iperleucocitosi digestiva, per quanto esso possa variare da individuo ad individuo, esser più o meno marcato a seconda delle sostanze ingerite, essere in relazione allo stato di nutrizione e di salute, essere di maggiore o minore durata. Tale iperleucocitosi, che, secondo diversi sperimentatori, può essere preceduta da leucopenia, si

constata anche sia dopo somministrazione di acido cloridrico, sia in seguito al pasto psichico.

Ma se semplice è ora constatare il fatto, certo è di difficile interpretazione l'intimo meccanismo per il quale durante il periodo digestivo, si svolgono le reazioni leucocitarie, e su tale interpretazione molto discordi sono i pareri ed il campo è ancora aperto alla discussione.

Certo è che questo complesso problema potrebbe maggiormente avvicinarsi alla sua soluzione specialmente ora, dopo che a spiegazione di esso sono emerse teorie che lo mettono a contatto coi fenomeni fisiologici della nutrizione.

Varie sono le opinioni adatte ad interpretare il fatto e lungo sarebbe enumerarle tutte perciò ci accontenteremo di accennare le più importanti.

Gli autori, che primi si occuparono di tale argomento, si possono dividere in due categorie: coloro che ritenevano che l'iperleucocitosi digestiva non fosse un semplice spostamento dei globuli bianchi alla periferia, ma fosse espressione di un vero e reale aumento dei leucociti di tutto il torrente circolatorio, e coloro che pensavano doversi attribuire il fatto ad una invasione di globuli bianchi dai vasi venosi specie addominali, a quelli piccoli e periferici. Fra i primi troviamo Wirchow, Hoffmeister, Pohl, Lovit, Limbeck, alla seconda appartiene Schultz. Però pure gli autori della prima categoria interpretano diversamente le cause dell'aumento dei globuli bianchi nel sangue.

Virchow ammette che l'aumento dei leucociti durante la digestione, dipenda dalle ghiandole mesenteriche che stimolate dai prodotti della digestione, reagiscono inturgidendosi e producendo nuove cellule.

Hoffmeister pensa allo stesso meccanismo, ma attraverso ai linfatici e alle placche del Peyer. A tale conclusione pervenne studiando, sia dal punto di vista anatomico che istologico, l'intestino di gatti e cani, in alcuni durante la digestione, in altri nel periodo di inanizione più o meno protratta.

Pohl attribuisce l'aumento dei leucociti ad emigrazione di essi dalla mucosa intestinale per via venosa, poichè dalle sue ricerche risulterebbe che mentre non vi è differenza di numero nei globuli bianchi nelle arterie e nelle vene durante il digiuno e nelle varie regioni del corpo anche durante la digestione, effettivamente durante il periodo digestivo le vene mesenteriche contengono un numero sproporzionatamente più grande di leucociti delle rispettive arterie.

Non esclude però l'azione delle glandole mesenteriche e neppure delle glandole periferiche.

Ma tali risultati non furono confermati da Goodal Gulland, Noel Paton, i quali non trovarono affatto differenza tra il numero dei leucociti nel sangue dell'arteria e della vena mesenterica.

Löwit mette in rapporto l'iperleucocitosi digestiva colla diminuzione dei globuli bianchi che si verifica nel primo momento della digestione. Secondo questo autore, i prodotti di scissione dalle sostanze proteiche pervenute in circolo provocherebbero distruzione di globuli bianchi, a cui seguirebbe un tra-

sporto attivissimo di linfociti dagli organi emopoietici fino ad ipercompensare la perdita. Ritiene che non si possa avere aumento di leucociti nel torrente circolatorio se non ci sia stata leucocitolisi precedente. Non sa spiegare però come avvenga questa specie di reazione alla leucocitolisi.

Rieder e Limbeck ammettono che comparendo durante il periodo digestivo la cosidetta febbre digestiva, i globuli bianchi per azione chemiotattica siano richiamati in maggior quantità e funzionino trasportando il peptone.

A queste vedute si oppone Schultz che ritiene doversi trattare non di un reale aumento, ma di un trasporto nel torrente sanguigno periferico dai vasi addominali di un numero grande di leucociti, dovuto alla maggior pressione nella cavità addominale ed all'aumento della corrente sanguigna.

V. Ascoli, che ha molto insistito sul meccanismo di azione dell'iperleucocitosi digestiva, ammette che bisogna distinguere due periodi: nel primo, che segue immediatamente al pasto, dominano l'eccitamento della circolazione generale e la congestione addominale: nel secondo che dura tre, cinque ore, invece hanno importanza l'assorbimento delle sostanze ingerite e l'attività degli organi ematopoietici, sui quali domina la chemiotassi. L'iperleucocitosi è forse in funzione dell'assimilazione.

Caronia ed Auricchio riprendendo l'ipotesi già prospettata e sostenuta da Löwit, in seguito ad esperienze fatte sui bambini sani ed ammalati, arrivano a questa conclusione: « Nel siero di sangue di bambini lattanti esistono durante il primo periodo della digestione delle sostanze ad azione leucocitica, cui è da attribuire la corrispondente leucopenia, ed il successivo verificarsi di una leucocitosi per reazione compensatoria degli organi ematopoietici; tali sostanze leucolitiche provengono sopratutto dai derivati del primo momento della digestione ».

Ciaccio recentemente avendo fatto ricerche su otto cani ai quali invece del pasto aveva fatto ingerire una soluzione di acido cloridrico al 4 ‰ studiando il comportamento dei globuli bianchi dopo l'ingestione, ha potuto constatare che esso è simile alla vera iperleucocitosi digestiva e cioè cospicuo aumento dei leucociti dopo un'ora, due dal pasto, seguito nei primi momenti da una leucopenia; da tali risultati l'A. trae la conseguenza che le oscillazioni del numero dei leucociti durante il periodo digestivo non sono in funzione dei prodotti di digestione degli alimenti, bensì in dipendenza dell'acido cloridrico che li accompagna.

Marino, dopo le sue numerose e ben condotte esperienze, arriva alla conclusione che l'iperleucocitosi digestiva con molta probabilità sta in funzione di vari fattori il cui meccanismo non è ancora abbastanza chiarito.

L'importanza attribuita da Ciaccio sulla funzione dell'acido cloridrico nella determinazione dell'iperleucocitosi digestiva, trova conferma in ricerche di altri autori in altri campi.

Abelous infatti avrebbe trovato che immettendo direttamente acido cloridrico nel duodeno, si riscontrerebbe aumento dell'acido carbonico espirato, diminuzione del glicogeno del fegato, aumento dell'attività colesterinogena della milza.

Lombroso, ispirandosi alle ricerche di Abelous, e riprendendo le sue ricerche nelle quali aveva dimostrato che il fegato del cane, durante la digestione aveva una maggiore capacità a bruciare i grassi, volle ricercare se tale aumentata capacità esisteva anche con somministrazione semplice di acido cloridrico. Dai risultati ottenuti l'autore conclude che la maggior capacità del fegato di bruciare i grassi durante il periodo digestivo, è dovuta all'acido cloridrico, il quale agirebbe attraverso il pancreas giacchè nei cani spancreatizzati tale effetto non si ottiene.

Marino trovò che l'acido cloridrico, indipendentemente dagli elementi, da solo, è capace in alcuni casi di aumentare il potere glicolitico del sangue, durante il periodo digestivo.

Dal complesso dei dati raccolti risulta in modo chiaro che se tutti gli AA. che si sono occupati dell'argomento ammettono che esista la leucocitosi digestiva, discordi sono i pareri circa il meccanismo di produzione di essa.

Altri AA. infine avrebbero ammesso inoltre che alla produzione delle iperleucocitosi digestive prenderebbe parte non indifferente la milza.

V. Ascoli ad esempio pensa che essa abbia importanza nel primo periodo digestivo specie come una delle cause, che possono determinare la leucopenia. La milza, per ragioni anatomiche della sua irrorazione sanguigna in un primo periodo della digestione si congestionerebbe a causa della aumentata pressione addominale: formerebbe così un deposito di globuli bianchi che poi in un secondo tempo lancerebbe in circolo insieme a nuovi globuli bianchi, formati durante il periodo congestizio. Però ammette che tale congestione non sia proprio solo della milza ma che tutti gli organi addominali vi partecipino.

Manouckin più recentemente viene alla conclusione che la milza è in stretto rapporto col fenomeno digestivo in quanto da essa si libererebbero delle leucocitolisine che tenderebbero alla distruzione dei globuli bianchi: queste leucocitolisine sarebbero neutralizzate in un secondo tempo dal fegato, il quale produrrebbe delle antileucocitolisine, ma tali deduzioni poggiano su esperienze che presentano lati criticabili.

Per alcuni autori poi come Holtzmann. Ouskoff, Antonenko la milza avrebbe importanza nella genesi di ogni leucocitosi. Secondo gli AA. ogni leucocitosi sarebbe preceduta da leucopenia, durante la quale i globuli bianchi si rifugerebbero nella milza, che più ne riverserebbe nell'iperleucocitosi successiva.

Lasceremo di parlare di coloro che hanno studiato il comportamento dei globuli bianchi dopo la splenectomia che sono molti e numerosi, quali Bizzozzero, Tizzoni, Pouchet, Malasses, Koorn, Salvioli, Tauber, Zesas, Schultz,

Bottazzi, Grigorescu, De Renzi, Vulpius, Jonnesco, Pearce, ecc. ed anche citeremo solo brevemente coloro che studiarono la leucocitosi digestiva negli splenectomizzati riservandoci, in seguito, di paragonare i loro risultati a quelli da noi ottenuti. Fra questi ultimi sperimentatori dobbiamo annoverare Emilianow. V. Ascoli, Schultz, Grigoresco, Tschistowitsch.

Colle nostre ricerche sistematiche sui cani prima e dopo la splenectomia e su due cani splenectomizzati da due anni, abbiamo cercato se possibile portare un contributo allo studio del fenomeno tanto più che le ricerche in questo senso non sono eccessivamente numerose.

RICERCHE PERSONALI.

Le nostre ricerche sono state eseguite su cinque cani, tre dei quali normali, e due smilzati da due anni in ottime condizioni.

Il sangue veniva prelevato dal lobulo dell'orecchia, rasato, e ben pulito dell'animale lasciato digiuno da 24 ore e successivamente mezz'ora, un'ora, ecc. fino a cinque ore dopo il pasto.

Stabilito il più esattamente possibile il comportamento della iperleucocitosi digestiva nei cani normali, si asportava la milza e si eseguivano ricerche successive tre, dieci, venti giorni dopo la splenectomia, conservando le identiche condizioni di esperimento.

Nei due cani smilzati da due anni abbiamo seguito il comportamento numerico dei globuli bianchi durante il periodo digestivo prima colla somministrazione di un pasto misto, ma prevalentemente carneo, quindi con la somministrazione per os di 100 centimetri cubici di acido cloridrico purissimo al 4 ‰.

Abbiamo creduto opportuno aggiungere al conteggio dei globuli bianchi lo studio del comportamento della formula leucocitaria e dello schema lobulare di Arneth e ciò allo scopo di indagare se la iperleucocitosi si debba attribuire ad un vero aumento di globuli bianchi, oppure ad uno spostamento di essi verso la periferia: lo striscio di sangue veniva fatto contemporaneamente alla presa del sangue per il conteggio, sì da poter seguire la formula leucocitaria nei tempi determinati prima e durante il periodo digestivo.

La conta venne effettuata con la camera di Buercher, che presenta il vantaggio di poter fare diversi conteggi in una sola goccia, evitando il più possibile le cause di errore; le cifre riportate sono la media di diverse conte fatte almeno su quattro goccie a diversi strati della pipetta. Nei cani nei quali ho eseguito la splenectomia, il pasto era misto, ma prevalentemente carneo.

TABELLE DELLE RICERCHE.

CANE MASCHIO — BIANCO E NERO — Kg. 6.20.

Prima della splenectomia.
Pasto misto prevalentemente carneo.

	Prima del pasto	Dopo il pasto ½ h.	1 ½ h.	2 ½ h.	4 h.	5 h.
Numero dei leucociti	10.100	11.900	13.700	15.200	12.900	10.200
Formula leucocitaria	Polin. 69 %	Polin. 74 %	Polin. 70 %	Polin. 74 %	Polin. 73 %	Polin. 78 %
	Eos. 6 »	Eos. 2 »	Eos. 0 »	Eos. 1 »	Eos. 3 »	Eos. 2 »
	Linf. 20 »	Linf. 20 »	Linf. 29 »	Linf. 21 »	Linf. 22 »	Linf. 18 »
	Mon. 5 »	Mon. 4 »	Mon. 1 »	Mon. 4 »	Mon. 2 »	Mon. 2 »
Schema lobulare di Arneth	a nuclei I, 8%	a nuclei I, 10%	a nuclei I, 7%	a nuclei I, 9%	a nuclei I, 10%	a nuclei I, 4%
	» II, 38 »	» II, 39 »	» II, 40 »	» II, 40 »	» II, 33 »	» II, 37 »
	» III, 42 »	» III, 41 »	» III, 41 »	» III, 43 »	» III, 44 »	» III, 42 »
	» IV, 10 »	» IV, 8 »	» IV, 10 »	» IV, 6 »	» IV, 12 »	» IV, 15 »
	» V, 1 »	» V, 2 »	» V, 2 »	» V, 2 »	» V, 2 »	» V, 2 »

3 *giorni dopo la splenectomia.*
Ferita operatoria, granuleggiante, senza alcun segno di suppurazione.

Numero dei leucociti	10.000	11.600	9.200	11.000	15.000	11.300
Formula leucocitaria	Polin. 67 %	Polin. 70 %	Polin. 62 %	Polin. 65 %	Polin. 68 %	Polin. 68 %
	Eos. 2 »	Eos. 2 »	Eos. 0 »	Eos. 2 »	Eos. 4 »	Eos. 1 »
	Linf. 28 »	Linf. 23 »	Linf. 34 »	Linf. 30 »	Linf. 33 »	Linf. 28 »
	Mon. 3 »	Mon. 5 »	Mon. 4 »	Mon. 3 »	Mon. 2 »	Mon. 3 »
Schema lobulare di Arneth	a nuclei I, 8%	a nuclei I, 7%	a nuclei I, 6%	a nuclei I, 5%	a nuclei I, 7%	a nuclei I, 5%
	» II, 33 »	» II, 37 »	» II, 33 »	» II, 37 »	» II, 34 »	» II, 36 »
	» III, 50 »	» III, 40 »	» III, 46 »	» III, 50 »	» III, 44 »	» III, 46 »
	» IV, 9 »	» IV, 12 »	» IV, 12 »	» IV, 8 »	» IV, 14 »	» IV, 11 »
	» V, 0 »	» V, 4 »	» V, 3 »	» V, 0 »	» V, 1 »	» V, 2 »

10 *giorni dopo la splenectomia.*
Ferita operatoria, granuleggiante, rosea, non tracce di suppurazione.

Numero dei leucociti	11.300	11.500	27.800	17.700	19.100	13.600
Formula leucocitaria	Polin. 77 %	Polin. 82 %	Polin. 82 %	Polin. 86 %	Polin. 86 %	Polin. 90 %
	Eos. 2 »	Eos. 0 »	Eos. 1 »	Eos. 0 »	Eos. 0 »	Eos. 1 »
	Linf. 17 »	Linf. 15 »	Linf. 16 »	Linf. 11 »	Linf. 14 »	Linf. 7 »
	Mon. 4 »	Mon. 3 »	Mon. 1 »	Mon. 3 »	Mon. 0 »	Mon. 2 »
Schema lobulare di Arneth	a nuclei I, 6%	a nuclei I, 7%	a nuclei I, 7%	a nuclei I, 7%	a nuclei I, 9%	a nuclei I, 9%
	» II, 27 »	» II, 32 »	» II, 37 »	» II, 34 »	» II, 37 »	» II, 31 »
	» III, 49 »	» III, 42 »	» III, 45 »	» III, 45 »	» III, 43 »	» III, 41 »
	» IV, 14 »	» IV, 14 »	» IV, 10 »	» IV, 13 »	» IV, 10 »	» IV, 18 »
	» V, 4 »	» V, 4 »	» V, 1 »	» V, 1 »	» V, 1 »	» V, 1 »
		» VI, »				

20 giorni dopo la splenectomia.
Ferita operatoria, completamente cicatrizzata.

	Prima del pasto	Dopo il pasto				
		½ h.	1 ½ h.	2 ½ h.	4 h.	5 h.
Numero dei leucociti	26.600	20.800	23.400	30.200	33.600	22.800
Formula leucocitaria	Polin. 78 % Eos. 0 » Linf. 20 » Mon. 2 »	Polin. 80 % Eos. 0 » Linf. 19 » Mon. 1 »	Polin. 85 % Eos. 0 » Linf. 15 » Mon. 0 »	Polin. 82 % Eos. 0 » Linf. 16 » Mon. 2 »	Polin. 85 % Eos. 0 » Linf. 15 » Mon. 0 »	Polin. 78 % Eos. 0 » Linf. 21 » Mon. 1 »
Schema lobulare di Arneth	a nuclei I, 4% » II, 31 » » III, 51 » » IV, 13 » » V, 1 »	a nuclei I, 7% » II, 38 » » III, 39 » » IV, 14 » » V, 1 »	a nuclei I, 9% » II, 40 » » III, 41 » » IV, 8 » » V, 2 »	a nuclei I, 7% » II, 38 » » III, 35 » » IV, 17 » » V, 3 »	a nuclei I, 5% » II, 36 » » III, 40 » » IV, 15 » » V, 3 » » VI, 1 »	a nuclei I, 6% » II, 34 » » III, 39 » » IV, 16 » » V, 5 »

CANE FEMMINA NERA — Kg. 9.

Prima della splenectomia.
Pasto misto prevalentemente carneo.

	Prima del pasto	Dopo il pasto				
		½ h.	1 ½ h.	2 ½ h.	2 ½ h.	4 h.
Numero dei leucociti	7.800	9.000	9.900	9.000	11.200	11.000
Formula leucocitaria	Polin. 57 % Eos. 2 » Linf. 35 » Mon. 6 »	Polin. 63 % Eos. 3 » Linf. 31 » Mon. 3 »	Polin. 63 % Eos. 1 » Linf. 34 » Mon. 2 »	Polin. 57 % Eos. 2 » Linf. 35 » Mon. 6 »	Polin. 72 % Eos. 2 » Linf. 24 » Mon. 2 »	Polin. 67 % Eos. 1 » Linf. 31 » Mon. 1 »
Schema lobulare di Arneth	a nuclei I, 6% » II, 27 » » III, 55 » » IV, 11 » » V, 1 »	a nuclei I, 6% » II, 38 » » III, 43 » » IV, 10 » » V, 3 »	a nuclei I, 6% » II, 39 » » III, 44 » » IV, 10 » » V, 1 »	a nuclei I, 7% » II, 36 » » III, 46 » » IV, 10 » » V, 1 »	a nuclei I, 9% » II, 33 » » III, 43 » » IV, 13 » » V, 2 »	a nuclei I, 6% » II, 36 » » III, 44 » » IV, 12 » » V, 2 »

3 giorni dopo la splenectomia.
Ferita operatoria, senza tracce di suppurazione.

Numero dei leucociti	18.400	14.100	20.500	29.700	18.200	—
Formula leucocitaria	Polin. 74 % Eos. 0 » Linf. 24 » Mon. 2 »	Polin. 67 % Eos. 0 » Linf. 30 » Mon. 3 »	Polin. 67 % Eos. 3 » Linf. 24 » Mon. 6 »	Polin. 75 % Eos. 0 » Linf. 21 » Mon. 4 »	Polin. 73 % Eos. 0 » Linf. 25 » Mon. 2 »	—
Schema lobulare di Arneth	a nuclei I, 7% » II, 25 » » III, 51 » » IV, 13 » » V, 4 »	a nuclei I, 7% » II, 37 » » III, 45 » » IV, 11 » » V, 0 »	a nuclei I, 9% » II, 34 » » III, 46 » » IV, 10 » » V, 1 »	a nuclei I, 7% » II, 37 » » III, 50 » » IV, 5 » » V, 1 »	a nuclei I, 8% » II, 34 » » III, 45 » » IV, 12 » » V, 1 »	—

10 *giorni dopo la splenectomia.*
Ferita operatoria, è aperta, granuleggiante, rosea, senza tracce di suppurazione.

	Prima del pasto	Dopo il pasto				
		½ h.	1 ½ h.	2 ½ h.	4 h.	5 h.
Numero dei leucociti	22.300	17.800	22.800	23.800	28.200	22.200
Formula leucocitaria	Polin. 76 % Eos. 0 » Linf. 22 » Mon. 2 »	Polin. 84 % Eos. 1 » Linf. 14 » Mon. 1 »	Polin. 81 % Eos. 0 » Linf. 18 » Mon. 1 »	Polin. 84 % Eos. 0 » Linf. 16 » Mon. 0 »	Polin. 80 % Eos. 0 » Linf. 20 » Mon. 0 »	Polin. 83 % Eos. 0 » Linf. 17 » Mon. 0 »
Schema lobulare di Arneth	a nuclei I, 5% » II, 31 » » III, 44 » » IV, 17 » » V, 3 »	a nuclei I, 6% » II, 32 » » III, 44 » » IV, 15 » » V, 3 »	a nuclei I, 7% » II, 35 » » III, 43 » » IV, 13 » » V, 2 »	a nuclei I, 7% » II, 36 » » III, 41 » » IV, 13 » » V, 3 »	a nuclei I, 8% » II, 35 » » III, 43 » » IV, 14 » » V, 0 »	a nuclei I, 5% » II, 32 » » III, 46 » » IV, 15 » » V, 2 »

20 *giorni dopo la splenectomia.*
Ferita rimarginata.

	Prima del pasto	½ h.	1 ½ h.	2 ½ h.	4 h.	5 h.
Numero dei leucociti	29.000	35.000	35.800	46.200	39.600	30.100
Formula leucocitaria	Polin. 84 % Eos. 0 » Linf. 14 » Mon. 2 »	—	Polin. 77 % Eos. 0 » Linf. 22 » Mon. 1 »	Polin. 77 % Eos. 0 » Linf. 22 » Mon. 1 »	Polin. 83 % Eos. 1 » Linf. 16 » Mon. 0 »	Polin. 79 % Eos. 0 » Linf. 19 » Mon. 2 »
Schema lobulare di Arneth	a nuclei I, 6% » II, 34 » » III, 43 » » IV, 17 » » V, 0 »	—	a nuclei I, 7% » II, 34 » » III, 44 » » IV, 14 » » V, 1 »	a nuclei I, 9% » II, 32 » » III, 43 » » IV, 14 » » V, 2 »	a nuclei I, 8% » II, 38 » » III, 42 » » IV, 9 » » V, 3 »	a nuclei I, 7% » II, 26 » » III, 48 » » IV, 19 »

CANE BIANCO E MARRON — Kg. 10

Prima della splenectomia.
Pasto misto prevalentemente carneo.

	Prima del pasto	Dopo il pasto				
		½ h.	1 ½ h.	2 ½ h.	4 h.	5 h.
Numero dei leucociti	8.900	10.300	7.800	9.700	11.800	11.400
Formula leucocitaria	Polin. 71 % Eos. 6 » Linf. 20 » Mon. 3 »	Polin. 70 % Eos. 5 » Linf. 19 » Mon. 6 »	Polin. 72 % Eos. 4 » Linf. 22 » Mon. 2 »	Polin. 64 % Eos. 5 » Linf. 27 » Mon. 4 »	Polin. 74 % Eos. 6 » Linf. 16 » Mon. 4 »	Polin. 69 % Eos. 0 » Linf. 29 » Mon. 2 »
Schema lobulare di Arneth	a nuclei I, 5% » II, 27 » » III, 52 » » IV, 14 » » V, 2 »	a nuclei I, 7% » II, 35 » » III, 44 » » IV, 13 » » V, 1 »	a nuclei I, 10% » II, 36 » » III, 42 » » IV, 10 » » V, 2 »	a nuclei I, 10% » II, 35 » » III, 44 » » IV, 10 » » V, 1 »	a nuclei I, 10% » II, 34 » » III, 44 » » IV, 10 » » V, 1 » » VI, 1 »	a nuclei I, 8% » II, 35 » » III, 46 » » IV, 10 » » V, 1 »

3 *giorni dopo la splenectomia.*
Ferita operatoria, granuleggiante, senza tracce di suppurazione.

	Prima del pasto	½ h.	1 ½ h.	2 ½ h.	4 h.	5 h.
		Dopo il pasto				
Numero dei leucociti	10.500	12.400	16.200	19.700	16.400	12.600
Formula leucocitaria	Polin. 74 % Eos. 0 » Linf. 22 » Mon. 4 »	Polin. 74 % Eos. 1 » Linf. 23 » Mon. 2 »	Polin. 78 % Eos. 2 » Linf. 18 » Mon. 2 »	Polin. 78 % Eos. 1 » Linf. 20 » Mon. 1 »	—	—
Schema lobulare di Arneth	a nuclei I, 6% » II, 25 » » III, 55 » » IV, 13 » » V, 1 »	a nuclei I, 8% » II, 38 » » III, 43 » » IV, 10 » » V, 1 »	a nuclei I, 8% » II, 34 » » III, 46 » » IV, 11 » » V, 1 »	a nuclei I, 8% » II, 34 » » III, 46 » » IV, 11 » » V, 1 »	—	—

10 *giorni dopo la splenectomia.*
Ferita operatoria, granuleggiante, senza tracce di suppurazione.

	Prima del pasto	½ h.	1 ½ h.	2 ½ h.	4 h.	5 h.
Numero dei leucociti	16.600	27.000	31.000	22.600	—	—
Formula leucocitaria	Polin. 82 % Eos. 0 » Linf. 18 » Mon. 0 »	Polin. 81 % Eos. 0 » Linf. 17 » Mon. 2 »	—	Polin. 85 % Eos. 0 » Linf. 15 » Mon. 0 »	—	—
Schema lobulare di Arneth	a nuclei I, 7% » II, 26 » » III, 47 » » IV, 19 » » V, 1 »	a nuclei I, 6% » II, 31 » » III, 45 » » IV, 15 » » V, 3 »	—	a nuclei I, 8% » II, 33 » » III, 42 » » IV, 15 » » V, 2 »	—	—

20 *giorni dopo la splenectomia.*
Ferita operatoria, completamente rimarginata.

	Prima del pasto	½ h.	1 ½ h.	2 ½ h.	4 h.	5 h.
Numero dei leucociti	10.200	9.000	12.400	16.400	15.200	11.300
Formula leucocitaria	Polin. 78 % Eos. 0 » Linf. 22 » Mon. 0 »	—	Polin. 81 % Eos. 0 » Linf. 19 » Mon. 0 »	—	Polin. 79 % Eos. 0 » Linf. 21 » Mon. 0 »	—
Schema lobulare di Arneth	a nuclei I, 6% » II, 34 » » III, 40 » » IV, 18 » » V, 2 »	—	a nuclei I, 6% » II, 38 » » III, 40 » » IV, 14 » » V, 2 »	—	a nuclei I, 6% » II, 37 » » III, 39 » » IV, 18 »	—

CANE BIANCO E MARRON — FEMMINA — Kg. 14
splenectomizzato da anni 2.
Pasto misto prevalentemente carneo.

	Prima del pasto	Dopo il pasto						
		½ h.	1 h.	1 ½ h.	2 h.	3 h.	4 h.	5 h.
Numero dei leucociti	18.200	15.200	17.400	17.300	18.200	18.900	20.100	14.000
Formula leucocitaria	Polin. 72 % Eos. 0 » Linf. 18 » Mon. 7 »	Polin. 81 % Eos. 0 » Linf. 13 » Mon. 6 »	Polin. 84 % Eos. 0 » Linf. 11 » Mon. 5 »	Polin. 69 % Eos. 1 » Linf. 24 » Mon. 6 »	Polin. 75 % Eos. 0 » Linf. 16 » Mon. 9 »	Polin. 67 % Eos. 1 » Linf. 25 » Mon. 7 »	Polin. 66 % Eos. 1 » Linf. 27 » Mon. 6 »	Polin. 67 % Eos. 2 » Linf. 27 » Mon. 4 »
Schema lobulare di Arneth	a nuclei I, 5% » II, 24 » » III, 34 » » IV, 25 » » V, 11 » » VI, »	a nuclei I, 7% » II, 29 » » III, 39 » » IV, 23 » » V, 3 »	a nuclei I, 11% » II, 27 » » III, 38 » » IV, 21 » » V, 3 »	a nuclei I, 8% » II, 31 » » III, 40 » » IV, 17 » » V, 4 »	a nuclei I, 4% » II, 38 » » III, 45 » » IV, 12 » » V, 1 »	a nuclei I, 7% » II, 38 » » III, 39 » » IV, 12 » » V, 4 »	a nuclei I, 5% » II, 31 » » III, 50 » » IV, 13 » » V, 1 »	a nuclei I, 6% » II, 35 » » III, 49 » » IV, 9 » » V, 1 »

Ingestione di 100 cmc. di una soluzione al 4 ‰ di acido cloridrico purissimo.

	Prima del pasto	½ h.	1 h.	1 ½ h.	2 h.	3 h.	4 h.	5 h.
Numero dei leucociti	9.200	9.500	13.800	14.300	13.200	12.100	10.900	10.600
Formula leucocitaria	Polin. 69 % Eos. 1 » Linf. 22 % Mon. 8 »	Polin. 59 % Eos. 1 » Linf. 34 » Mon. 6 »	Polin. 66 % Eos. 1 » Linf. 29 » Mon. 4 »	Polin. 62 % Eos. 1 » Linf. 34 » Mon. 3 »	Polin. 63 % Eos. 1 » Linf. 31 » Mon. 5 »	Polin. 67 % Eos. 4 » Linf. 26 » Mon. 3 »	Polin. 69 % Eos. 0 » Linf. 25 » Mon. 6 »	—
Schema lobulare di Arneth	a nuclei, I, 3% » II, 30 » » III, 46 » » IV, 18 » » V, 3 »	a nuclei I, 6% » II, 34 » » III, 40 » » IV, 18 » » V, 2 »	a nuclei, I, 3% » II, 31 » » III, 44 » » IV, 14 » » V, 7 » » VI, 1 »	a nuclei I, 4% » II, 34 » » III, 38 » » IV, 19 » » V, 5 »	a nuclei I, 4% » II, 32 » » III, 43 » » IV, 16 » » V, 5 »	a nuclei I, 5% » II, 38 » » III, 45 » » IV, 9 » » V, 3 »	a nuclei I, 5% » II, 34 » » III, 46 » » IV, 11 » » V, 4 »	—

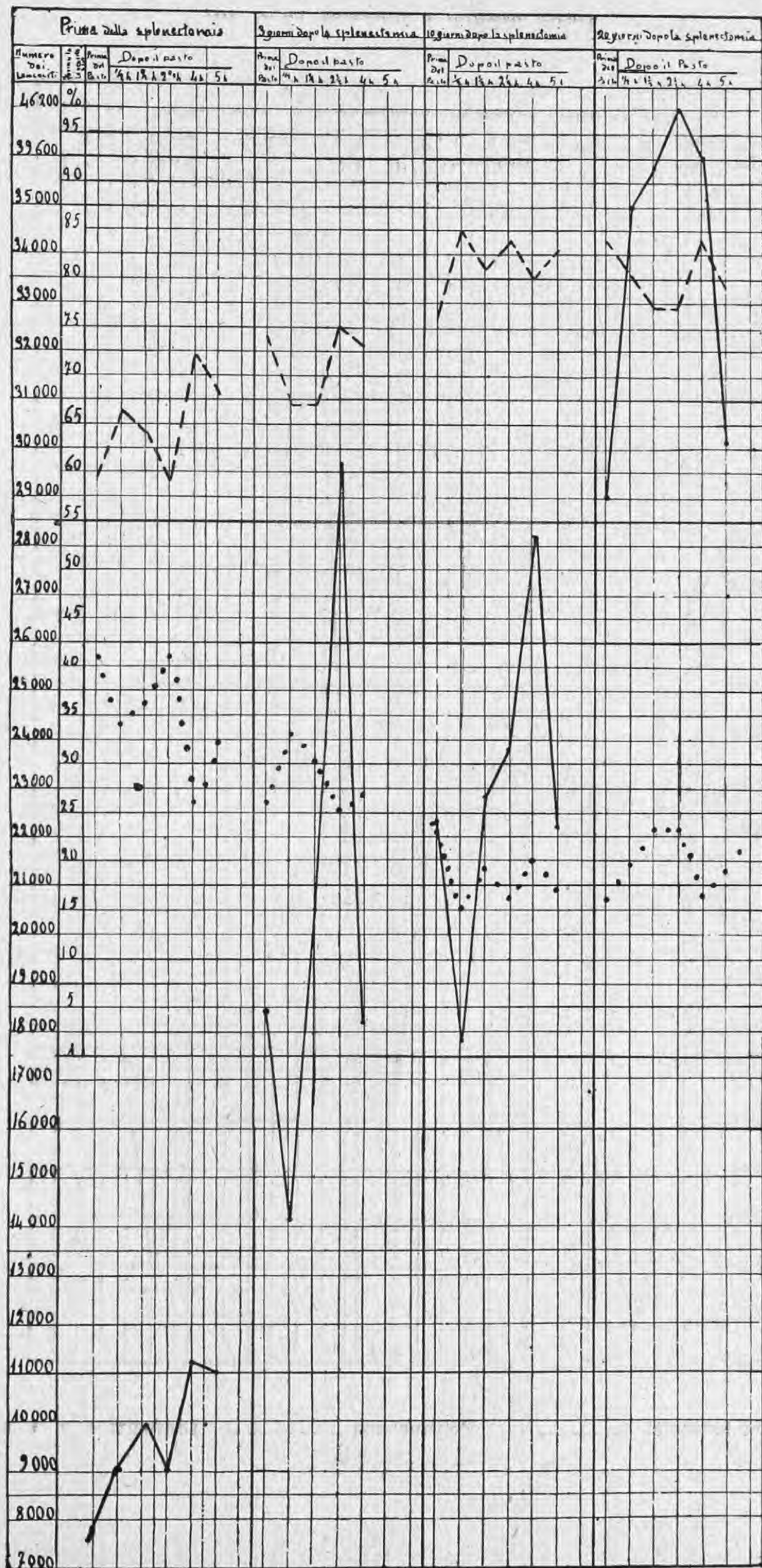
CANE BIANCO, NERO — MASCHIO — Kg. 13.
Pasto comune misto prevalentemente carneo.
splenectocnizzato da anni 2.

	Prima del pasto	Dopo il pasto						
		½ h.	1 h.	1 ½ h.	2 h.	3 h.	4 h.	5 h.
Numero dei leucociti	9.500	8.600	10.700	10.500	11.900	10.400	10.600	9.100
Formula leucocitaria	Polin. 68 % Eos. 0 » Linf. 26 » Mon. 6 »	Polin. 64 % Eos. 4 » Linf. 26 » Mon. 6 »	Polin. 64 % Eos. 1 » Linf. 30 » Mon. 4 »	Polin. 58 % Eos. 1 » Linf. 38 » Mon. 3 »	Polin. 62 % Eos. 1 » Linf. 32 » Mon. 5 »	Polin. 56 % Eos. 2 » Linf. 38 » Mon. 4 »	Polin. 65 % Eos. 1 » Linf. 30 » Mon. 4 »	Polin. 61 % Eos. 4 » Linf. 28 » Mon. 7 »
Schema lobulare di Arneth	a nuclei I, 5% » II, 34 » » III, 36 » » IV, 19 » » V, 6 »	a nuclei I, 4% » II, 38 » » III, 41 » » IV, 15 » » V, 3 »	a nuclei I, 6% » II, 39 » » III, 43 » » IV, 11 » » V, 1 »	a nuclei I, 6% » II, 37 » » III, 41 » » IV, 12 » » V, 3 » » VI, 1 »	a nuclei I, 5% » II, 35 » » III, 42 » » IV, 14 » » V, 4 »	a nuclei, I, 3% » II, 40 » » III, 42 » » IV, 10 » » V, 3 » » VI, 2 »	a nuclei, I, 3% » II, 35 » » III, 39 » » IV, 16 » » V, 7 »	a nuclei I, 5% » II, 33 » » III, 38 » » IV, 18 » » V, 5 » » VI, 1 »

Ingestione di 100 cmc. di una soluzione al 4 ‰ di acido cloridrico purissimo.

Numero dei leucociti	10.600	9.800	11.100	10.200	13.300	12.200	10.400	—
Formula leucocitaria	Polin. 59 % Eos. 7 » Linf. 27 » Mon. 7 »	Polin. 51 % Eos. 3 » Linf. 37 » Mon. 9 »	Polin. 57 % Eos. 6 » Linf. 33 » Mon. 4 »	Polin. 54 % Eos. 3 » Linf. 40 » Mon. 3 »	Polin. 53 % Eos. 4 » Linf. 38 » Mon 5 »	Polin. 56 % Eos. 2 » Linf. 39 » Mon. 3 »	Polin. 58 % Eos. 2 » Linf. 38 » Mon. 2 »	—
Schema lobulare di Arneth	a nuclei I, 6% » II, 34 » » III, 41 » » IV, 15 » » V, 4 »	a nuclei I, 5% » II, 38 » » III, 41 » » IV, 14 » » V, 2 »	a nuclei, I, 3% » II, 36 » » III, 44 » » IV, 13 » » V, 4 »	a nuclei I, 4% » II, 38 » » III, 40 » » IV, 14 » » V, 4 »	a nuclei I, 4% » II, 38 » » III, 40 » » IV, 13 » » V, 5 »	a nuclei I, 5% » II, 36 » » III, 43 » » IV, 13 » » V, 3 »	a nuclei I, 6% » II, 39 » » III, 43 » » IV, 10 » » V, 2 »	—

GRAFICA N. 2.

Cane femmina nera (Kg 9).

GRAFICA N. 3.

Cane bianco e marron (Kg. 10).

N. dei leucociti ———— Polinucleari – – – – – Linfociti • • • • •

Da questa serie di ricerche si rileva che nei cani normali con somministrazione di alimento misto ma prevalentemente carneo si ha nel periodo digestivo un aumento dei leucociti abbastanza cospicuo che nel primo cane va fino al cinquanta per cento, negli altri due si ha invece un'iperleucocitosi marcata, ma meno intensa del precedente.

La formula leucocitaria non dà variazioni apprezzabili, mantenendo pressochè costante il rapporto sia prima che durante tutto il periodo digestivo tra le forme polinucleari e mononucleari; tali reperti sono consimili a quelli ottenuti da altri sperimentatori (Ehrlich, Lazzarus, Ascoli).

Lo schema lobulare di Arneth presenfa qualche variazione con uno spostamento verso le forme polinucleari ad un lobulo, ma specie verso le forme a due lobuli. Tale reperto è più sensibile nei cani delle tabelle N. 2 e N. 3.

Dopo la splenectomia noi troviamo dati differenti per i tre animali. Mentre nel primo abbiamo un aumento dei globuli bianchi, che va gradatamente aumentando fino a 20 giorni dopo la splenectomia per raggiunger *la norma* dopo un mese circa, nel secondo cane abbiamo un aumento rapido che, come nel precedente, si mantiene sino a 20 giorni dopo la splenectomia, nel terzo invece troviamo che l'aumento è pure rapido ma raggiunge il suo acme nel decimo giorno dopo la splenectomia, per diminuire alle cifre pressochè normali nel 20° giorno. Emilianow parla di un aumento rapido dei leucociti, che dura fino a cinque, sei giorni, Ascoli fino a dieci giorni, Noi, come abbiamo sopra accennato abbiamo constatato aumento di leucociti in due casi ancora dopo molto tempo dalla splenectomia.

Il fatto più importante da rilevare è che nei cani splenectomizzati l'iperleucocitosi digestiva è assai più marcata. La formula leucocitica subisce una variazione di rapporto fra forme polinucleate e mononucleate con prevalenza delle prime dopo la splenectomia, tale rapporto persiste immutato anche durante il periodo digestivo.

Lo schema lobulare di Arneth subisce un leggero spostamento verso le forme ad un lobulo e a due lobuli durante il periodo digestivo.

Nei cani splenectomizzati da due anni la iperleucocitosi digestiva si comporta come nei cani normali ed è evidente benchè non troppo cospicua, sia con pasto misto ma prevalentemente carneo, sia con la somministrazione di acido cloridrico.

Il rapporto della formula leucocitaria durante il periodo digestivo è leggermente modificato con un leggero aumento delle forme mononucleari: nello schema lobulare di Arneth si nota una leggera diminuzione delle forme a quattro lobuli nel periodo digestivo.

Per quanto riguarda la leucopenia, che, secondo molti AA. suole precedere la iperleucocitosi, nelle nostre esperienze è stata riscontrata nei cani normali solo in un caso e successiva ad un primo aumento di globuli bianchi, nei cani splenectomizzati invece è stata sempre più frequente.

CONCLUSIONI.

Dalle sopra esposte ricerche si possono trarre le seguenti conclusioni:

1) Durante il periodo digestivo si nota nei cani una iperleucocitosi che può iniziarsi subito e durare tre-quattro ore diminuendo gradatamente.

2) Tale iperleucocitosi è presente anche nei cani splenectomizzati di recente,

3) La milza non avrebbe alcuna importanza nella produzione della iperleucocitosi digestiva.

4) La formula leucocitaria durante l'iperleucocitosi digestiva, mantiene il suo rapporto quasi costante fra le forme polinucleari e mononucleari. Tale rapporto è sensibilmente variato negli splenectomizzati di recente, avendosi riscontrato una maggiore quantità dei polinucleati sia prima che durante il periodo degestivo.

5) Lo schema lobulare di Arneth durante il periodo digestivo presenta un lieve spostamento verso le forme ad uno e a due lobuli.

6) I cani splenectomizzati da due anni si comportano come i normali se si eccettui un leggero aumento dei mononucleari durante il periodo digestivo.

7) La leucopenia, che precede la iperleucocitosi digestiva non sempre presente nei cani normali, si trova più frequentemente nei cani splenectomizzati.

*
* *

Dal complesso dei dati raccolti nelle nostre esperienze e dalle deduzioni che si possono trarre, si deve ammettere con verosimiglianza che i globuli bianchi, i quali aumentano nel periodo della digestione, debbano ritenersi come provenienti dai centri di formazione; quindi la iperleucocitosi digestiva è da ritenersi un vero e reale aumento in circolo di globuli bianchi.

Ciò anche in considerazione dei risultati che si ottengono seguendo il comportamento dello schema lobulare di Arneth e da cui risulta la comparsa in circolo di forme leucocitarie, polinucleari più giovani che, come è noto, viene interpretato come una mobilizzazione di forme giovani dai centri di produzione.

Recentemente anche Ciaccio ed i suoi allievi sono venuti alla medesima conclusione, cioè d'un vero e reale aumento di globuli bianchi, studiando il comportamento della leucocitosi digestiva sia prelevando il sangue dal cuore, dalla vena e dai capillari, sia studiando il comportamento degli organi emopoietici durante la digestione.

Per quanto riguarda il meccanismo di produzione della leucopenia che suole precedere l'iperleucocitosi è da rilevare un fatto degno di nota, che cioè la leucopenia si verificava più frequentemente nei cani smilzati; il che farebbe cadere l'ipotesi che attribuisce alla milza la produzione di leucocitolisine e che se mai esistono in circolo, come sostengono alcuni autori, esse avrebbero altra origine.

E d'altra parte non verrebbe meno l'ipotesi che il periodo della leucopenia possa intendersi come riferibile, nei cani normali, al fatto che la milza si comporta come centro di attrazione dei globuli bianchi, in quanto nei cani smilzati tale fatto può essere compensato dalla congestione degli altri organi addominali che suole accompagnare il primo tempo della digestione.

Riassumendo dunque noi dobbiamo ritenere, che benchè siano stati portati recentemente nuovi contributi alla spiegazione del meccanismo di produzione dell'iperleucocitosi digestiva, esistono però ancora delle lacune che ulteriori studi potranno colmare: od ogni modo noi riteniamo che non un fattore unico ma vari fattori concorrono alla produzione dell'iperleucocitosi digestiva.

BIBLIOGRAFIA.

ASCOLI. Policlinico, sezione Medica, 1896.

ABELOUS. Parecchie note in C. R. della Soc. de Biol. de Paris, 1920.

BRODIN e SAINT-GIRONS. C. R. Soc. de Biol.de Paris. 1918.

BOUCHUT e DUBRISAY. Ibid.

CABOT. Clinical examination of the blood, 1920.

CARONIA e AURICCHIO. La Pediatria, 1920.

CIACCIO. Haematologica, 1922.

DETOMA. Hofmann Schwalbe's Tahresber. 1876

EHRLICK e LAZARUS. *Die Anemie*, 1900.

EMILIANOW. *Sur le rôle de la rate au point de vue de la composition morphologique et sur l'influence de l'estirpation de cet organ sur la moëlle des os.* Arch. des Sciences Biologiques de St.-Pétersburg, 1893, tomo II.

GRANCHER. Gazette Médicale, 1876.

GRIGORESCU G. *Quelques expériences nouvelles sur le rôle hémiopoétique de la rate.* Verbaux du 10.em internat. méd. Congr. Berlin, 1890, Bd. II, 2 Abth.

DORLENCOURT e BANU. Presse Médicale, 1920.

HAYEM. *Leçon sur les modifications du sang.* Paris, 1880.

HALLA. Prager Zeitschr. f. Heilk., 1883.

HOFMEISTER. Ibid., Bd. 22.

HARTUNG. *Untersuchungen des Blutes von Krebskranken mit besonderer Berücksichtigung der Verdauungsleucocytose.* Wien med. Woch., n. 40 e 41, 1895.

HASSMANN O. *Zur diagnostichen Verwerthbarkeit der Verdauungsleucocytose.* Ibid., n. 17, 1896.

LIMBECK. *Ueber entzundlich Leucocytose*, 1890.

LOMBROSO. Annali di Clinica Medica, 1921.

MANOUKINE. Cit. da SCHIAVONI. *Fisiopatologia della milza*, 1924.

MARINO. La Coltura medica, 1922.

MÜLLER. *Ueber das Verhalten der Leucocytose.* Berlin, 1894.

LOVIT M. *Studien zur Physiologie und Pathologie des Blutes und der Lymphe.* Jena, 1892.

POHL. Arch. f. exp. Path. und Pharm., Bd. 25.

RICHET. Presse Médicale, 1913.

SOCCOLOFF. Cit. da AURICCHIO. Pediatria, 1920.

WEIL. C. R. Soc. de Biol. de Paris, 1919.

FINE DEL VOLUME XXXIII (*Sezione Medica*).

Roma, 1926 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier **V. ASCOLI, dir. e resp.**